

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **As causas da esquizofrenia e opções terapêuticas**

**Andreia Carina Pires Barradas**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduarda Romãosinho de Almeida Esteves Mendes, Professora Auxiliar.

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2023**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **As causas da esquizofrenia e opções terapêuticas**

**Andreia Carina Pires Barradas**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduarda Romãosinho de Almeida Esteves Mendes, Professora Auxiliar.

**2023**

## Resumo

A esquizofrenia é uma doença complexa e heterogénea, sendo uma das perturbações mentais graves mais comum, e é caracterizada por uma sintomatologia variada que engloba sintomas positivos, como alucinações e delírios, sintomas negativos, dos quais se destacam avolição e expressão emocional diminuída, e alterações cognitivas, como problemas de memória e de atenção. O seu prognóstico é variável, dependendo de vários fatores, como a idade do início dos sintomas e o género do doente. Esta doença pode ser classificada em subtipos, de acordo com a sintomatologia predominante e a sua evolução clínica pode ser dividida nas fases prodrómica, primeiro episódio psicótico e fase crónica, de um modo geral.

A esquizofrenia pode ser considerada como uma disfunção do sistema dopaminérgico, sendo que esta última parece ser secundária a uma disfunção de outros sistemas, como o glutamatérgico e o serotoninérgico.

Embora não esteja totalmente esclarecido qual é a etiologia da doença, pensa-se que possa estar relacionada com vários fatores que se interrelacionam entre si, levando a um risco aumentado do desenvolvimento da doença, principalmente em doentes predispostos. Dentro destes fatores destacam-se fatores neurológicos, genéticos e ambientais.

O tratamento da patologia baseia-se numa abordagem multidisciplinar e pode necessitar de alterações consoante a fase em que o doente se encontra. Deve ser feito em várias vertentes para englobar os diversos aspetos da esquizofrenia e tem como objetivo principal melhorar o funcionamento do indivíduo.

A componente não farmacológica do tratamento assenta num programa coordenado de cuidados especiais, no qual se integra terapia cognitivo-comportamental e psicoeducação, por exemplo.

A componente farmacológica assenta principalmente no uso de fármacos antipsicóticos. Estes podem ser divididos em antipsicóticos de 1.<sup>a</sup> geração, mais direcionados para o tratamento de sintomas positivos e muito associados a efeitos adversos extrapiramidais, e em antipsicóticos de 2.<sup>a</sup> geração, sendo que alguns são eficazes no tratamento de sintomas positivos e negativos e os efeitos metabólicos são seus os principais efeitos adversos.

Devido às lacunas no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos, estão a ser estudados potenciais novos fármacos, cujos mecanismos de ação diferem dos antipsicóticos.

**Palavras-chave:** esquizofrenia, sistema dopaminérgico, fatores genéticos, fatores ambientais, antipsicóticos

# Abstract

Schizophrenia is a complex and heterogeneous disease, being one of the most common severe mental disorders, and is characterized by a varied symptomatology that encompasses positive symptoms, such as hallucinations and delusions, negative symptoms, of which decreased avolition and emotional expression are highlighted, and cognitive changes such as problems with memory and attention. Its prognosis is variable, depending on several factors, such as age at onset of symptoms and gender of the patient. This disease can be classified into subtypes, according to the predominant symptomatology and its clinical evolution can be divided into prodromal phase, first psychotic episode and chronic phase, in general.

Schizophrenia can be considered as a dysfunction of the dopaminergic system, being that the latter seems to be secondary to a dysfunction of other systems, such as the glutamatergic and serotonergic.

Although the etiology of the disease is not fully understood, it is thought that it may be related to several factors that interrelate with each other, leading to an increased risk of the disease's development, especially in predisposed patients. Among these factors, infectious, genetic and environmental factors stand out.

The treatment of the pathology is based on a multidisciplinary approach and may require changes depending on the stage the patient is in. It must be done in several strands to encompass the various aspects of schizophrenia and its main objective is to improve the individual's functioning.

The non-pharmacological component of the treatment is based on a coordinated program of special care, which integrates cognitive-behavioral therapy and psychoeducation, for example.

The pharmacological component is based mainly on the use of antipsychotic drugs. These can be divided into 1<sup>st</sup> generation antipsychotics, more directed towards the treatment of positive symptoms and very associated with extrapyramidal adverse effects, and in 2<sup>nd</sup> generation antipsychotics, some of which are effective in treating both positive and negative symptoms and metabolic effects are its main adverse effects.

Due to gaps in the treatment of negative and cognitive symptoms, potential new drugs are being studied whose mechanisms of action differ from those of antipsychotics.

**Keywords:** schizophrenia, dopaminergic system, genetic factors, environmental factors, antipsychotics

# Agradecimentos

Esta monografia é resultado de muito esforço e dedicação e sou muito agradecida a todos os que me acompanharam neste percurso.

Quero começar por agradecer à Professora Doutora Maria Eduarda Romãosinho de Almeida Esteves Mendes pelo apoio prestado e por toda a disponibilidade demonstrada.

Aos meus pais, quero agradecer todo o apoio incondicional, paciência e amor que me deram ao longo deste percurso, assim como por todos os sacrifícios que fizeram por mim.

À minha irmã, agradeço por todo o apoio, que sempre acreditou em mim, mesmo quando eu duvidava de mim mesma.

Ao meu namorado, agradeço toda a paciência e amor ao longo deste percurso.

À minha amiga Raquel, a minha colega durante estes 5 anos, agradeço todo o companheirismo e apoio.

# Abreviaturas

5-HT: Serotonina (5-hidroxitriptamina)

AIM: Autorização de introdução no mercado

APA: Associação Psiquiátrica Americana

APG: Antipsicóticos de primeira geração

ASG: Antipsicóticos de segunda geração

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10ª revisão

COMT: Catecol-o-metiltransferase

DAAO: D-aminoácido oxidase

DSM-5: Manual de Diagnóstico e Estatística de Perturbações Mentais, 5ª edição

GABA: Ácido gama-aminobutírico

GCP II: Glutamato carboxipeptidase II

GMS: Sítio modulador de glicina

GWAS: Estudo de associação do genoma (genome-wide association study)

IHME: Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde

LSD: Dietilamida do ácido lisérgico

Met: Metionina

NAAG: N-acetil-aspartil-glutamato

NMDA: N-metil-D-aspartato

NMDAr: recetores de NMDA

OR: Odds ratio

RCM: Resumo das características do medicamento

SR: Serina racemase

TAAR1: Recetores associados a aminas vestigiais (trace amine-associated receptors 1)

TCA: Tratamento comunitário assertivo

TCC: Terapia cognitivo-comportamental

Val: Valina

## Índice:

1	Introdução .....	11
1.1	A esquizofrenia .....	11
1.1.1	Subtipos de esquizofrenia .....	12
1.1.2	Fases da esquizofrenia .....	13
1.1.3	Manifestações clínicas .....	13
1.1.4	Mecanismo fisiopatológico .....	15
1.1.5	Diagnóstico .....	15
2	Objetivos .....	18
3	Materiais e métodos .....	19
3.1	Procedimentos .....	19
3.2	Crítérios de inclusão e exclusão das fontes .....	19
4	Resultados e discussão de resultados .....	20
4.1	Etiologia .....	20
4.1.1	Fatores neurológicos .....	20
4.1.2	Fatores genéticos .....	22
4.1.3	Fatores ambientais .....	23
4.2	Opções terapêuticas .....	24
4.2.1	Não farmacológicas .....	25
4.2.2	Farmacológicas .....	27
4.2.2.1	Antipsicóticos .....	28
4.2.2.1.1	Antipsicóticos típicos ou de 1. <sup>a</sup> geração .....	30
4.2.2.1.2	Antipsicóticos atípicos ou de 2. <sup>a</sup> geração .....	32
4.2.2.2	Abordagens terapêuticas futuras .....	37
5	Conclusão .....	40
6	Referências Bibliográficas .....	42

## **Índice de Figuras:**

Figura 1 Evolução da prevalência da esquizofrenia entre 1990 e 2019 .....	11
Figura 2 Controlo mesocorticoestriado alterado da função dopaminérgica na esquizofrenia, levando ao aumento da síntese e libertação de dopamina no corpo estriado .....	21
Figura 3 Estrutura química da ciamemazina, da clorpromazina e da levomepromazina .....	31
Figura 4 Estruturas químicas do flupentixol e do zuclopentixol, derivados de tioxanteno .....	31
Figura 5 Estrutura química do haloperidol, derivado de butirofenona.....	32
Figura 6 Estrutura química do pimozida, derivado de difenilbutilpiperidina.....	32
Figura 7 Estrutura química da amisulprida .....	34
Figura 8 Estrutura química da clozapina .....	34
Figura 9 Estrutura química da risperidona.....	35
Figura 10 Estrutura química da paliperidona.....	35
Figura 11 Estrutura química do Aripiprazol .....	36
Figura 12 Estrutura química da cariprazina .....	37

## **Índice de Tabelas:**

Tabela 1. Antipsicóticos de acordo com a divisão por estrutura química de acordo com a classificação ATC – versão simplificada .....	28
Tabela 2 – Modelos de estadiamento clínico da esquizofrenia.....	56
Tabela 3 Antipsicóticos de acordo com a divisão por estrutura química de acordo com a classificação ATC .....	58

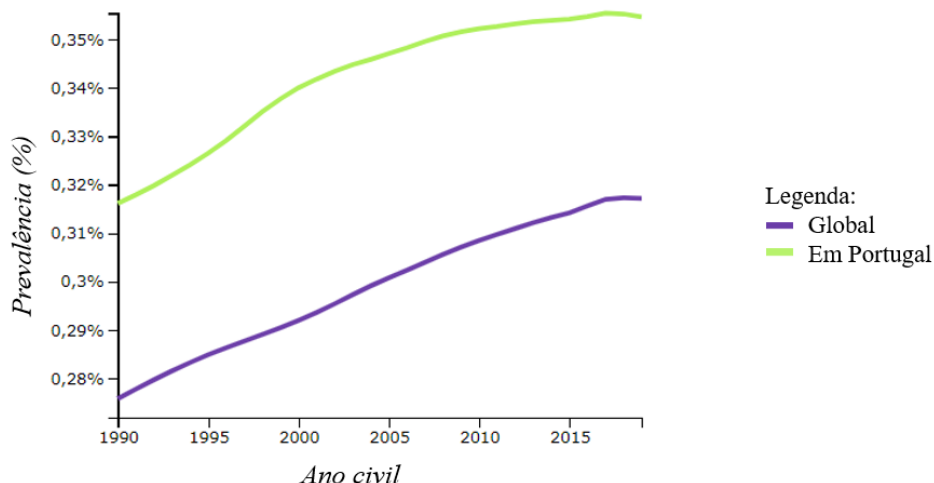
## **Índice de Anexos:**

Anexos .....	56
A1. Modelos de estadiamento clínico da esquizofrenia .....	56
A2. Antipsicóticos e a sua classificação ATC.....	58

# 1 Introdução

## 1.1 A esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença do foro psicológico complexa e clinicamente heterogénea (1), sendo uma das perturbações mentais graves mais comum (2), cuja prevalência tem vindo a aumentar com o passar dos anos, quer a nível nacional como mundial (figura 1) (3).



**Figura 1 Evolução da prevalência da esquizofrenia entre 1990 e 2019 (3)**

Segundo o Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde (Institute for Health Metrics and Evaluation – IHME), em 2019, a esquizofrenia afetava 0,32% da população mundial (23 597 047 indivíduos) e em Portugal esse valor era de 0,35% (36 066 indivíduos) (3).

A esquizofrenia é caracterizada por variados sintomas, que podem ser agrupados em 3 domínios: sintomas positivos, sintomas negativos e alterações cognitivas (1), e o seu percurso clínico é marcado por períodos de recaídas com agravamento da doença, principalmente dos sintomas positivos, e períodos de remissões (4).

Os sintomas positivos tendencialmente diminuem com o passar do tempo, provavelmente relacionado com o decréscimo da atividade dopaminérgica associado ao envelhecimento. Já os sintomas negativos tendem a ser mais persistentes e estão mais ligados ao prognóstico. Os sintomas associados ao défice cognitivo, por sua vez, tendem a permanecer ao longo da vida, podendo não se observar uma melhoria dos mesmos (1).

A idade do início dos sintomas pode ser um preditor do prognóstico, sendo que quanto mais precoce for, pior é o prognóstico. Para além disso, o género também parece ter alguma relação

com o mesmo, pois indivíduos do sexo masculino apresentam níveis de rendimento escolar mais baixos e sintomas negativos e défices cognitivos mais acentuados, além de um pior prognóstico, quando comparados com indivíduos do sexo feminino (1). Por sua vez, ter um bom histórico a nível profissional, apresentar poucos sintomas negativos, ser capaz de manter relações sociais e ter poucas recaídas, são características que podem ser preditores de um bom prognóstico (5).

A maior parte dos doentes esquizofrénicos necessita de apoio no seu dia-a-dia e ao passo que muitos continuam cronicamente doentes, com exacerbações e remissões, noutros a degradação clínica é progressiva e contínua (1).

### **1.1.1 Subtipos de esquizofrenia**

Segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10<sup>a</sup> revisão (CID-10), a esquizofrenia pode ser categorizada em vários subtipos, de acordo com a sintomatologia mais prevalente (6).

Na **esquizofrenia paranoide**, os sintomas prevalentes são os delírios associados a alucinações, principalmente auditivas. Os doentes não costumam apresentar sintomas negativos, ou se estão presentes não são detetáveis (6). Neste tipo de esquizofrenia, geralmente os doentes têm o seu primeiro episódio mais tarde do que os com esquizofrenia desorganizada ou catatónica. Para além disso, mostram uma menor regressão das suas capacidades mentais, emocionais e comportamentais do que os doentes com outros tipos de esquizofrenia (2).

Na **esquizofrenia hebefrénica**, também conhecida como “esquizofrenia desorganizada”, são perceptíveis mudanças afetivas, delírios e alucinações de curta duração. O pensamento dos doentes é desorganizado o que se reflete num discurso pouco coerente e difícil de entender. Apresenta, normalmente, um início precoce, ocorrendo antes dos 25 anos. O prognóstico associado a este tipo de esquizofrenia é desanimador, em consequência de um súbito desenvolvimento de sintomas negativos, como avolição e anedonia (2,6).

A **esquizofrenia catatónica** é caracterizada por uma acentuada disfunção motora, que pode envolver estupores, negativismo, hipercinésia ou excitação. Pode existir mudança repentina entre extremos, como estupor e excitação. Durante os momentos de excitação catatónica, é importante que o doente seja vigiado para que não magoe outros ou a ele próprio (2,6).

Na **esquizofrenia indiferenciada**, incluem-se doentes que claramente sofrem da patologia, porém não são facilmente colocados num outro subtipo da mesma, ou por não exibirem

características em conformidade com um tipo ou por apresentarem características que se encaixam em mais do que um subtipo de esquizofrenia (2,6).

A **esquizofrenia residual** é definida como um estado crónico onde se observa uma notória progressão de uma fase inicial para uma fase mais avançada, predominantemente, com sintomas negativos a longo prazo. Neste subtipo, não se observam sintomas da fase ativa da doença (2,6,7).

Dos subtipos de esquizofrenia, paranoide e desorganizada são considerados os subtipos menos severos (7).

### **1.1.2 Fases da esquizofrenia**

A evolução clínica da doença pode ser dividida por fases e diversos autores propuseram modelos de estadiamento da esquizofrenia de acordo com as características clínicas observadas (anexo 1) (8).

De um modo geral, podem ser definidas 3 fases: fase prodrómica, primeiro episódio psicótico e fase crónica (8).

Na fase prodrómica, precedente à fase ativa, os indivíduos apresentam alterações comportamentais e cognitivas que podem evoluir para psicose. Nesta fase as manifestações clínicas são inespecíficas (9).

Na fase seguinte, dá-se o primeiro episódio psicótico no qual o indivíduo experiencia sintomas positivos, predominantemente, e negativos com diminuição do funcionamento cognitivo (9).

Na fase crónica, há deterioração cognitiva contínua associada à presença de sintomas negativos, principalmente. Nesta fase, os sintomas positivos encontram-se mais atenuados (9).

A definição da fase da doença em que o doente se encontra é importante, pois os objetivos terapêuticos são diferentes em cada uma delas (10–12).

### **1.1.3 Manifestações clínicas**

O quadro de manifestações clínicas é muito heterogéneo e nem sempre é facilmente associado à esquizofrenia, visto que se trata de sintomas que podem estar presentes noutras patologias psiquiátricas e neurológicas.

O início dos sintomas, assim como as primeiras manifestações clínicas, costuma ocorrer entre o fim da adolescência e o início da vida adulta, sendo o pico do início do primeiro episódio psicótico para o sexo masculino entre o início e o meio da 2ª década de vida e para o sexo feminino no fim da mesma (1,4).

As manifestações clínicas da esquizofrenia incluem, principalmente, sintomas positivos, sintomas negativos e défices cognitivos, sendo os sintomas positivos os que atraem maior atenção clínica. No entanto os outros sintomas são responsáveis, em grande parte, pela morbidade associada à doença (13). Enquanto os sintomas positivos apresentam um perfil inconstante com recaídas e remissões, os sintomas negativos e cognitivos tendem a ser crónicos e estão relacionados com os efeitos sociais da doença a longo-termo (14,15).

Dentro dos **sintomas positivos**, também chamados de sintomas psicóticos, destacam-se as alucinações e os delírios, nos quais é notória a perda de contacto com a realidade (16). Incluem-se também nesta classe alterações do pensamento, comportamento e discurso, que podem ser um sinal de alerta (4).

As alucinações são definidas como a falsa percepção de uma experiência que ocorre sem um estímulo externo aparente. São claras e vívidas, como se tratasse de uma percepção real e são involuntárias. Podem afetar qualquer um dos sentidos, sendo que as alucinações auditivas são as mais comuns na esquizofrenia. Estas costumam tomar a forma de vozes, familiares ou não, que frequentemente são desagradáveis, críticas e até ameaçadoras (1,7,17).

Os delírios são definidos como crenças fixas que não mudam mesmo perante evidências que as contrariam. Estes podem variar no seu conteúdo e os mais comuns em doentes esquizofrénicos são o delírio persecutório (o doente tem ideias de prejuízo contra si mesmo, sente-se ameaçado, perseguido ou vítima de conspiração, por um indivíduo ou um grupo) e o delírio de autorrelação (o doente acredita que as experiências são dirigidas a si, falam sobre si e, normalmente, de forma depreciativa) (1,18–21).

Os **sintomas negativos** são representativos de uma diminuição ou perda de funções naturais. De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística de Perturbações Mentais, 5ª edição (DSM-5), a expressão emocional diminuída e avolição são dos sintomas negativos que mais se destacam. A expressão emocional diminuída é caracterizada por uma diminuição de expressão facial, das mãos, cabeça e olhos, restringindo emoção do discurso. A avolição é a redução das atividades autoiniciadas, com perda de interesse e de motivação nas mesmas. Para além destes dois sintomas, tem-se ainda a anedonia (diminuição da capacidade de sentir prazer a partir de estímulos positivos), alogia (“pobreza” de expressividade no discurso, com respostas breves) e isolamento social (1).

As **alterações cognitivas** estão presentes mais comumente em doentes com predomínio de sintomas negativos e dentro destas destacam-se dificuldades em tomar decisões, problemas de memória e de atenção (por exemplo incapacidade de manter a concentração) (5,22).

#### **1.1.4 Mecanismo fisiopatológico**

Primariamente, a esquizofrenia era considerada como sendo uma disfunção do sistema dopaminérgico, porém, com o evoluir e acumular da evidência científica, considera-se provável que a fisiopatologia da doença envolva também a disfunção de outras vias, como a via glutamatérgica e a via serotoninérgica (23,24).

Neste tópico apenas será discutida a teoria que envolve o sistema dopaminérgico, visto ser a via que atua mais diretamente no desenvolvimento dos sintomas.

#### **Teoria dopaminérgica**

A teoria dopaminérgica foi proposta quando surgiu a clorpromazina (antagonista da dopamina) que se mostrou eficaz no tratamento de sintomas positivos, sendo considerado que existia uma hiperestimulação dos recetores dopaminérgicos na génese da doença. Para além disso, a descoberta de que a anfetamina (substância que provoca um aumento da libertação de dopamina) levava a estados psicóticos veio reforçar a ideia de que o excesso de dopamina poderia estar associado à patologia (25).

Contudo, vários factos pareciam contradizer esta teoria: a clozapina, um antipsicótico bastante eficaz, apresenta uma baixa afinidade para os recetores dopaminérgicos D<sub>2</sub>; e alguns doentes esquizofrénicos apresentam níveis normais de metabolitos de dopamina no líquido cefalorraquidiano. Destas contradições, surgiu então a teoria de que na esquizofrenia ocorre uma diminuição da neurotransmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal e um aumento da mesma no corpo estriado. Mais tarde, correlacionaram-se os sintomas positivos com uma sobreativação dos recetores D<sub>2</sub> presentes no corpo estriado, resultado duma hiperatividade dopaminérgica na via mesolímbica, enquanto os sintomas negativos se podiam associar a uma hipoestimulação dos recetores dopaminérgicos D<sub>1</sub> do córtex pré-frontal, originada por uma diminuição das projeções dopaminérgicas mesocorticais (24,26,27).

#### **1.1.5 Diagnóstico**

O diagnóstico é feito com base na história clínica e familiar e através da avaliação do estado mental. Trata-se de um diagnóstico diferencial, uma vez que, é preciso garantir que os aspetos presentes não são derivados de outras condições médicas ou do consumo de determinadas substâncias (1).

Apesar de terem sido encontradas algumas alterações neuroanatômicas na esquizofrenia, não há testes laboratoriais que auxiliem no diagnóstico, uma vez que essas alterações não são específicas da doença (1,4).

De acordo com o DSM-5, os critérios diagnósticos são os seguintes (1):

- Critério A – Dois (ou mais) dos itens seguintes, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo, durante 1 mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (a), (b) ou (c):
  - a) Delírios;
  - b) Alucinações;
  - c) Discurso desorganizado;
  - d) Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico;
  - e) Sintomas negativos (1).
- Critério B – O nível de funcionamento numa ou mais áreas importantes (por exemplo: trabalho, autocuidado e relações interpessoais) está acentuadamente abaixo do nível alcançado anteriormente, por um intervalo significativo de tempo desde o início da perturbação. Quando o início se dá na infância ou adolescência, o nível de funcionamento expectável não é alcançado (1).
- Critério C – Estão presentes sinais contínuos de perturbação durante, pelo menos, 6 meses. Esse período deve incluir no mínimo 1 mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer o Critério A e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante estes períodos prodrômicos ou residuais, os sinais de perturbações podem manifestar-se apenas por sintomas negativos ou por 2 ou mais sintomas listados no Critério A presentes de forma atenuada (por exemplo: crenças estranhas) (1).
- Critério D – Perturbação esquizoafetiva e perturbação depressiva ou bipolar com características psicóticas são descartados porque:
  - a) Não ocorreu nenhum episódio depressivo concomitantemente com sintomas da fase ativa ou (1);
  - b) Se os episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, estiveram presentes por uma minoria de duração total dos períodos ativos e residuais da doença (1).
- Critério E – A perturbação não é atribuível a efeitos fisiológicos de substâncias (por exemplo: drogas de abuso ou medicamentos) ou outra condição médica (1).

- Critério F – Se houver história de perturbações do espectro do autismo ou de perturbações de comunicação cujo início se deu na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é feito apenas na presença de delírios ou alucinações proeminentes, para além dos outros sintomas necessários ao diagnóstico, também presentes por, pelo menos, 1 mês (ou menos, se tratados com sucesso) (1).

## 2 Objetivos

A esquizofrenia é uma doença que afeta a qualidade de vida dos doentes e dos indivíduos que os rodeiam e por isso, torna-se importante compreender melhor a componente fisiológica associada à mesma e quais as opções terapêuticas disponíveis para melhorar o funcionamento geral dos doentes.

A presente monografia tem como principal objetivo abordar as causas e as opções terapêuticas usadas na esquizofrenia, na qual são elucidadas várias características da doença, como a sua diversidade sintomatológica, critérios de diagnóstico, o seu mecanismo fisiopatológico, a terapêutica utilizada atualmente e ainda algumas possíveis abordagens futuras.

Com este trabalho pretende-se:

- Compreender a fisiopatologia da doença;
- Conhecer os fatores etiológicos e predisponentes da esquizofrenia;
- Conhecer as opções terapêuticas disponíveis e o seu impacto na melhoria da qualidade de vida dos doentes.

## **3 Materiais e métodos**

### **3.1 Procedimentos**

Primeiramente, fez-se uma recolha de artigos científicos, com o objetivo de ter uma visão global da esquizofrenia, doença que é o tema da presente monografia. A recolha foi realizada entre janeiro e junho de 2023. Os artigos consultados foram obtidos através de pesquisa realizada na ferramenta PubMed pertencente ao National Center for Biotechnology Information (NCBI), através das seguintes palavras-chave: “schizophrenia”, “pathophysiology”, “dopamine”, “glutamate”, “serotonine”, “treatment”, “management” e “antipsychotics”.

Alguns dos artigos consultados estão publicados em revistas/jornais como “Lancet”, “The Journal of Clinical Psychiatry”, “American Journal of Psychiatry”, “Nature”, “American Journal of Medical Genetics”, “Cleveland Clinic Journal of Medicine”, “Molecular Pharmacology”, “New England Journal of Medicine” e “Canadian Journal of Psychiatry”.

A ferramenta Infomed pertencente ao Infarmed também foi utilizada como fonte de informação.

### **3.2 Critérios de inclusão e exclusão das fontes**

As fontes de informação utilizadas na elaboração desta monografia foram selecionadas de acordo com alguns critérios como a sua data de publicação e o idioma de escrita dos mesmos.

Assim, da pesquisa realizada na ferramenta PubMed pertencente ao National Center for Biotechnology Information (NCBI), apenas foram selecionados artigos cuja data de publicação se encontra entre 2012 e 2023. Contudo, foram analisados artigos com data de publicação anterior a 2012 devido à relevância que apresentam para o tema.

Relativamente ao idioma, privilegiou-se artigos escritos em português ou em inglês.

## 4 Resultados e discussão de resultados

### 4.1 Etiologia

A etiologia da esquizofrenia ainda não é totalmente compreendida, mas considera-se que há vários fatores envolvidos no desenvolvimento da doença, assim como interações entre eles. Destes fatores destacam-se fatores neurológicos, genéticos e ambientais. Estes fatores etiológicos parecem surgir mesmo antes de aparecerem as manifestações clínicas (8,18).

#### 4.1.1 Fatores neurológicos

Na esquizofrenia, além da disfunção dopaminérgica, parecer haver disfunção noutras vias, como a via glutamatérgica e a via serotoninérgica, que serão abordadas neste ponto (23,24).

##### Sistema glutamatérgico

O glutamato é um neurotransmissor excitatório, um dos mais abundantes no cérebro, e é mediado por vários recetores, incluindo os recetores de N-metil-D-aspartato (NMDA) (28).

Os recetores de NMDA (NMDAr) são recetores ionotrópicos que possuem um sítio de ligação para o agonista, neste caso o glutamato, e um sítio modulador de glicina (GMS) ao qual se ligam a glicina e/ou D-serina. Para que o canal abra com a ligação do glutamato, é necessário que o GMS esteja ocupado pela glicina e/ou D-serina. Assim, o correto funcionamento dos recetores de NMDA é dependente da disponibilidade destas duas moléculas (29,30).

A disponibilidade da glicina depende da atividade do transportador de glicina GlyT e a disponibilidade da D-serina depende da atividade de duas enzimas, a serina racemase (SR) e a enzima D-aminoácido oxidase (DAAO) (29).

Além da modulação negativa do GMS dos NMDAr pelo GlyT e pelas SR e DAAO, existem antagonistas endógenos para o GMS tal como o ácido quinurénico e o N-acetil-aspartil-glutamato (NAAG). O NAAG é degradado pela enzima glutamato carboxipeptidase II (GCP II) (31).

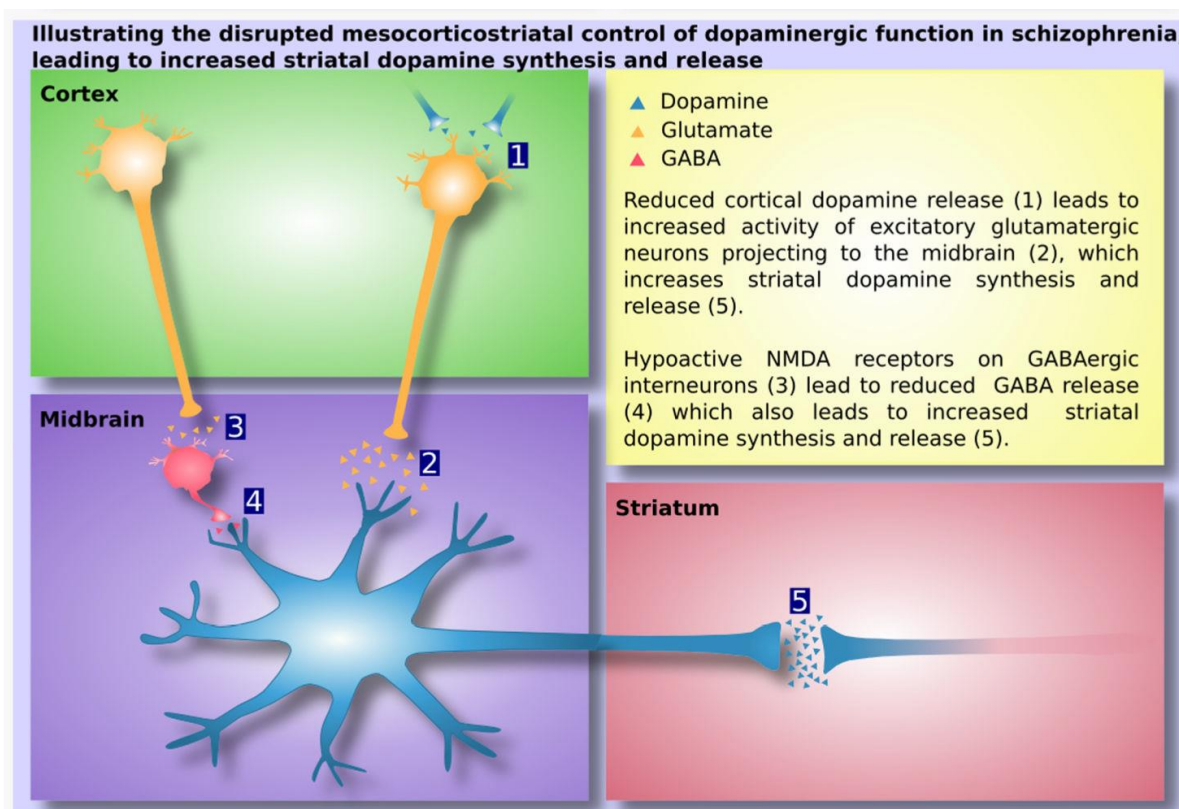
A teoria de que existe uma função diminuída dos recetores NMDA surgiu então dos seguintes achados:

- Observou-se de que a administração de cetamina, substância que atua como antagonista dos recetores NMDA, levava ao aumento dos sintomas positivos e negativos associados à esquizofrenia (32–34);

- Encontrou-se níveis diminuídos de glutamato e níveis de NAAG e de ácido quinunérico aumentados (31,32);
- Estudos *post-mortem* efetuados em doentes com esquizofrenia mostraram que a expressão da GCP II estava diminuída no córtex pré-frontal e no córtex temporal (35,36).

Esta hipofunção dos recetores NMDA (figura 2) levam ao aparecimento dos sintomas relacionados com a esquizofrenia por 2 vias:

- Desinibindo a via dopaminérgica mesolímbica, como consequência da redução da estimulação de libertação de ácido gama-aminobutírico (GABA) (neurotransmissor inibitório), levando ao desenvolvimento de sintomas positivos (37–39);
- Diminuindo os níveis dopaminérgicos na via mesocortical originando o surgimento dos sintomas negativos e cognitivos (37–39).



**Figura 2** Controlo mesocorticoestriatal alterado da função dopaminérgica na esquizofrenia, levando ao aumento da síntese e libertação de dopamina no corpo estriado (40)

### **Sistema serotoninérgico**

A serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT)) é um neurotransmissor inibitório, associado a funções psicológicas e tem influência no humor, na ansiedade, na impulsividade, na agressividade e em comportamentos psicóticos. Também induz alterações noutros neurotransmissores, como é o caso da dopamina, inibindo a síntese desta última (41).

### **Teoria serotoninérgica**

A teoria serotoninérgica proveio da observação dos efeitos alucinogénicos de dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e dos efeitos de alguns antipsicóticos, como o caso da clozapina e da risperidona, que para além de antagonizarem os recetores de dopamina, antagonizam também recetores de 5-HT (42). Assim considerou-se que havia uma hiperestimulação dos recetores de 5-HT.

Essa hiperativação dos recetores 5-HT nos neurónios glutamatérgicos provoca um aumento de glutamato que, por sua vez, ativa a via mesolímbica resultando num excesso de dopamina (43).

Tendo em conta o acima referido, pode-se aferir que a disfunção do sistema dopaminérgico é secundária a défices nos sistemas glutamatérgico e serotoninérgico.

#### **4.1.2 Fatores genéticos**

A componente genética de cada indivíduo parece ser uma parte crítica da doença, principalmente em doentes com risco genético aumentado. Apesar disso, estes fatores não levam por si só ao desenvolvimento da doença (7).

Sabe-se que indivíduos com familiares próximos que apresentem a doença têm maior probabilidade de desenvolver esquizofrenia do que indivíduos sem familiares próximos com a doença (5).

Um dos maiores estudos de associação do genoma (GWAS - genome-wide association study) reportou um total de 287 loci relacionados com a doença. Alguns dos genes aqui implicados envolvem o sistema dopaminérgico, regulação de canais de cálcio e o sistema glutamatérgico (44).

Alguns genes têm sido associados a uma predisposição aumentada à esquizofrenia, como, por exemplo, genes nos loci 13q14-q32 (DAAO) e 22q11-q12 (COMT (catecol-o-metiltransferase)) (45).

No locus 13q34, foi detetada uma mutação no gene G72 que leva a um aumento da atividade da DAAO. Níveis reduzidos de D-serina têm sido reportados em doentes esquizofrênicos, os quais podem ser uma consequência da atividade aumentada da DAAO nestes doentes (29,46).

A catecol-o-metiltransferase (COMT), enzima que degrada a dopamina, possui um polimorfismo funcional, que implica a substituição de uma valina (Val) por uma metionina (Met). O alelo Val tem sido associado a uma maior atividade da COMT, levando a um aumento do catabolismo da dopamina no córtex pré-frontal e, consequentemente, a um risco aumentado de esquizofrenia (47,48).

### **4.1.3 Fatores ambientais**

Vários fatores ambientais aparentam estar associados a um maior risco de desenvolver esquizofrenia, podendo ser precipitantes em indivíduos predispostos, mas nenhum deles por si só provoca o desenvolvimento de esquizofrenia (4,49).

Diversos estudos epidemiológicos têm vindo a associar a exposição a eventos traumáticos e/ou stressantes durante a infância e a vida adulta, o uso de canabinóides e complicações obstétricas a um risco aumentado de desenvolver esquizofrenia (49).

Numa meta-análise de um estudo caso-controlo, relatou-se fortes evidências de que adversidades na infância, tais como abusos sexuais, psicológicos e/ou emocionais, morte de figuras paternas ou bullying, eram associadas a um aumento de risco de desenvolver episódios psicóticos na vida adulta, com um odds ratio (OR) de 2,78, o que significa que doentes que desenvolveram psicose tinham uma probabilidade de terem sido expostos a adversidades na infância 2,78 vezes maior quando comparados com indivíduos que não tivessem sido expostos (50).

Fatores potencialmente stressantes como migração ou viver em meio urbano também têm sido relacionados com a esquizofrenia. Numa meta-análise foi relatado um OR de 2,39 para a ocorrência de psicose em meio urbano comparando com casos psicóticos em meio rural. Adicionalmente, a mudança de residência durante a infância de um meio rural para um meio urbano influencia o risco de desenvolvimento de esquizofrenia, duplicando o mesmo (51–53).

Por sua vez, o consumo de canabinóides e outras substâncias é bastante prevalente em doentes com psicose e esse consumo parece aumentar o risco em 2 a 3 vezes. Esta relação é mais notória em indivíduos cujo consumo se iniciou mais cedo e em indivíduos que consumam cannabis de alta potência e/ou mais frequentemente (54–57).

A idade avançada do pai (acima dos 34 anos) tem sido correlacionada com a esquizofrenia, pois com o avançar da idade pode existir um aumento de mutações *de novo* nas células germinativas do homem (58,59).

Por último, as complicações obstétricas parecem ter um papel fulcral como fator de risco para a doença. Dentro destas podem estar: hemorragia durante o parto, necessidade de cesariana de urgência, pré-eclampsia, e incompatibilidade do fator de Rhesus (60).

Em adição a estas, a exposição a vírus (vírus influenza, herpes vírus tipo 2) e outras infeções (toxoplasmose) durante a gravidez parece estar relacionada com um risco aumentado de psicose, com base em observações de estudos epidemiológicos (61,62). As infeções maternas durante a gravidez ativam o sistema imunológico materno e podem provocar neuroinflamação do cérebro fetal em desenvolvimento (63).

Além disso, a incidência da esquizofrenia é mais alta em indivíduos que tenham nascido durante o inverno e início de primavera (no Hemisfério Norte, entre janeiro e abril; no Hemisfério Sul, entre julho e setembro). Esta distribuição de incidência pode estar associada a infeções virais ou mudanças de dieta relacionadas com alguma sazonalidade (1,2,5,49).

## **4.2 Opções terapêuticas**

O tratamento da esquizofrenia é multidisciplinar e pode necessitar de mudanças consoante a fase da doença. Este deve ser feito em várias vertentes, para englobar os diversos aspetos da esquizofrenia (biológico, psicológico e social), tendo como objetivos a melhoria do funcionamento do indivíduo e a prevenção da diminuição das funções cognitivas (4).

Dependendo da fase da patologia, os objetivos terapêuticos são diferentes. Assim (10–12):

- Na fase prodrômica, o objetivo é prevenir a progressão da psicose. Recomenda-se o uso de terapia familiar, terapia cognitivo-comportamental, e prevenir adições (por exemplo, ao tabaco ou outras substâncias de abuso) (10–12).
- Na segunda fase, relativa ao primeiro episódio psicótico e os 3 primeiros anos de doença, a terapêutica foca-se em reduzir os sintomas agudos, inibir o aparecimento de défices cognitivos e, para além disso, garantir que o impacto na vida familiar e profissional é o menor possível. Além do tratamento farmacológico com antipsicóticos, recomenda-se monitorizar as funções cognitivas. O objetivo principal nesta fase, é atingir remissão total dos sintomas existentes e prevenir o relapso (10–12).

- Na fase crónica da doença, o objetivo é prevenir exacerbações futuras, com o uso de antipsicóticos de formulações de duração de ação prolongada, associado a psicoeducação e terapia social para manter o funcionamento social, a nível profissional e pessoal (10–12).

#### **4.2.1 Não farmacológicas**

A Associação Psiquiátrica Americana (APA) recomenda que indivíduos que experienciem o seu primeiro episódio psicótico devem ser tratados num programa coordenado de cuidados especiais, que integre um conjunto de intervenções (64). Doentes que fazem parte destes programas demonstram melhor qualidade de vida, melhor funcionamento global, menor mortalidade, menor taxa de recaídas e uma maior sensação de empoderamento (65,66).

A APA tece algumas recomendações para os doentes esquizofrénicos (64):

- Devem receber terapia cognitivo-comportamental (TCC) e psicoeducação (64);
  - Indivíduos com esquizofrenia a receber TCC tiram proveito de vários benefícios, tais como redução dos sintomas e melhoria na qualidade de vida e das funções global, social e ocupacional. Conseguem desenvolver estratégias para lidar com a doença e os sintomas a ela associados, com um comportamento de monitorização introspetiva. A TCC pode ser começada a qualquer altura da doença (67–71).
  - A psicoeducação tem por base instruir o doente com informações relacionadas com a esquizofrenia, como por exemplo o seu diagnóstico, os sintomas, os tratamentos disponíveis, tanto farmacológicos como não farmacológicos. Adicionalmente, também se foca em planos de gestão de stress e de crises, na deteção de sinais de alerta e na prevenção de recaídas. A psicoeducação pode auxiliar na adesão à terapêutica (72).
- Devem ter acesso a serviços de emprego apoiados (64);
  - Estes serviços de emprego apoiados visam dar auxílio na procura de trabalho e na manutenção do mesmo, com educação e treino profissional (73,74)
- Devem receber tratamento comunitário assertivo (TCA) no caso de historial de baixo envolvimento com os serviços, que frequentemente levam a recaídas ou perturbações sociais (por exemplo, sem-abrigo ou com dificuldades legais, incluindo prisão) (64);
  - O TCA baseia-se numa abordagem multidisciplinar onde os indivíduos recebem apoio individualizado e fora do ambiente clínico formal e, desta forma, as

peças podem estar nas suas casas ou trabalhos, sem necessidade de se deslocarem a uma instituição. A continuidade do acompanhamento é garantida graças a uma equipa que se encontra, idealmente, disponível durante 24 horas por dia, 7 dias por semana, em vez de se serem atribuídos a um clínico específico. Receber TCA pode mostrar vários benefícios tais como maior probabilidade de viver ou trabalhar de forma independente e menor probabilidade de ser hospitalizado (75).

- Por exemplo, no estado americano de Washington, existe um programa de TCA, desenvolvido pela “Health Care Authority”, que atua em vários locais distribuídos pelo estado de Washington, com uma equipa multidisciplinar, cuja prestação de cuidados é flexível, pois a equipa apresenta-se disponível 7 dias por semana até 12 horas por dia, com serviços de emergência com uma cobertura de 24 horas por dia. Estes serviços são prestados nos locais onde os doentes vivem/trabalham (76,77).

Para além de recomendações, também compõe algumas sugestões tais como (64):

- Para doentes que tenham relações familiares com contacto contínuo, deve haver uma intervenção familiar (64);
  - Esta intervenção familiar é mais direcionada para as pessoas que são próximas do doente e visa apoiar os indivíduos através da transmissão de informação relevante para se relacionarem melhor com o doente assim como para poderem ajudar o doente a gerir melhor a sua doença. Algumas das atividades envolvem resolução de problemas, treino educacional para saber como lidar com os sintomas ou como prestar apoio emocional e estratégias de gestão de stress. O uso de intervenções familiares parece diminuir a probabilidade de recaída e melhorar alguns sintomas da doença (65,78,79).
- Devem receber auxílio no desenvolvimento de aptidões que lhes permitam autogerir a esquizofrenia e melhorar a sua recuperação (64);
  - Programas de treino para autogerir a doença visam melhorar o conhecimento sobre a doença e como melhorar os seus sintomas, cujos objetivos incluem reduzir o risco de recaída, saber reconhecer os sinais adjacentes à recaída, desenvolver um plano de prevenção de recaída e melhorar as capacidades de gerir os sintomas, com a finalidade de aumentar a qualidade de vida (65).
- Devem receber reabilitação cognitiva (64);

- A reabilitação cognitiva destina-se a expor e detetar as dificuldades cognitivas sentidas pelo doente e contorná-las de modo a melhorar o seu desempenho cognitivo, a sua sintomatologia e a sua função global (65,80,81).
- Devem receber formação em competências sociais, caso necessitem (64);
  - A formação em competências sociais pode incluir o treino de competências cognitivo-comportamentais, sociocognitivas, interpessoais e funcionais (82–84).
- Devem receber psicoterapia de apoio.
  - Psicoterapia de apoio é usualmente parte do esquema de tratamento em doentes que não recebem outros tipos de psicoterapia (85).

Adicionalmente, sabe-se que grande parte dos doentes esquizofrénicos não apresentam uma adesão à terapêutica adequada, que se reflete em taxas de recaídas mais elevadas. Por isso, deve-se recorrer a intervenções cujo objetivo é aumentar a adesão à terapêutica, de modo a melhorar os resultados positivos que advêm do correto cumprimento do esquema terapêutico e prevenir dessa forma potenciais futuras recaídas. Essas intervenções baseiam-se em abordagens faseadas, começando por rever e avaliar a doença e a medicação atual do doente. De seguida, tenta-se perceber quais os motivos da reticência face ao tratamento, à manutenção do mesmo e dos estigmas associados à doença. Por fim, deve-se resolver os problemas do doente com a medicação para que a sua postura face à terapêutica altere e adira corretamente à mesma (9).

#### **4.2.2 Farmacológicas**

De acordo com a APA (64):

- Os doentes esquizofrénicos devem ser tratados com medicação antipsicótica e deve ser monitorizada a sua efetividade e os seus efeitos secundários (64);
- Os doentes que apresentem melhoria dos seus sintomas, devem continuar com o tratamento com a mesma medicação antipsicótica (64);
- Doentes com esquizofrenia resistente ao tratamento\*, devem ser tratados com clozapina (64).

\**Esquizofrenia resistente ao tratamento* define-se quando os sintomas do indivíduo não respondem ou têm apenas uma resposta parcial e insatisfatória a pelo menos dois tratamentos com dois fármacos diferentes com uma duração de 6 semanas cada e numa dose adequada à situação (64).

#### 4.2.2.1 Antipsicóticos

Segundo a classificação farmacoterapêutica de medicamentos aprovada pelo Despacho n.º 4742/2014, de 2 de abril, estes pertencem ao grupo 2 – Sistema Nervoso Central, secção 2.9 – Psicofármacos e subsecção 2.9.2 – Antipsicóticos (86).

Segundo a classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), o código correspondente aos antipsicóticos é N05A (N – Sistema Nervoso; N05 – Psicolépticos) e são divididos de acordo com a sua estrutura química (87).

No sistema de classificação ATC, os fármacos estão organizados numa hierarquia de 5 níveis (88):

- Nível 1: Grupo anatómico ou farmacológico principal (88);
- Nível 2: Grupo farmacológico ou terapêutico (88);
- Nível 3: Grupo farmacológico, químico ou terapêutico (88);
- Nível 4: Grupo farmacológico, químico ou terapêutico (88);
- Nível 5: A substância química (88).

Usando a clozapina, código ATC N05AH02, como exemplo ilustrativo, tem-se (88):

- Nível 1 – N: sistema nervoso (grupo anatómico principal) (88);
- Nível 2 – N05: Psicolépticos (subgrupo terapêutico) (85);
- Nível 3 – N05A: Antipsicóticos (subgrupo terapêutico) (85);
- Nível 4 – N05AH: Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas (subgrupo químico) (85);
- Nível 5 – N05AH02: Clozapina (substância química) (85).

**Tabela 1. Antipsicóticos de acordo com a divisão por estrutura química de acordo com a classificação ATC – versão simplificada (87,89)**

Grupos de acordo com a estrutura química	Fármacos
N05AA – Fenotiazinas com cadeia lateral alifática	Ciamemazina Cloropromazina Levomepromazina
N05AD – Derivados de butirofenona	Haloperidol Melperona
N05AE – Derivados de indol	Ziprasidona

N05AF – Derivados de tioxanteno	Flupentixol Zuclopentixol
N05AG – Derivados de difenilbutilpiperidina	Pimozida
N05AH – Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas	Clozapina Olanzapina Quetiapina
N05AL – Benzamidas	Amisulprida Sulpirida
N05AX – Outros antipsicóticos	Aripiprazol Cariprazina Paliperidona Risperidona Zotepina

Esta tabela é um excerto da tabela 3, presente no anexo 2, na qual apenas se encontram fármacos com autorização de introdução no mercado (AIM) autorizada em Portugal, com pelo menos uma apresentação comercializada e com indicação terapêutica para a esquizofrenia e/ou psicose, no resumo das características do medicamento (RCM), uma vez que serão os abordados adiante.

No geral, os antipsicóticos atuam atenuando os sintomas positivos, mostrando-se ineficazes nos sintomas negativos e nos défices cognitivos, e auxiliam na prevenção do relapso. Na maioria dos doentes, é necessário um tratamento com estes a longo prazo (26).

O recetor dopaminérgico D<sub>2</sub> é o alvo mais comum dos antipsicóticos. O antagonismo deste recetor na via mesolímbica parece ser o mecanismo de ação principal dos antipsicóticos que se crê ser a via pela qual se observa redução dos sintomas positivos. Alguns também apresentam capacidade de bloqueio dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, o que possivelmente contribui para o alívio de sintomas negativos e cognitivos (23,90).

Os antipsicóticos podem ser classificados como antipsicóticos de 1.<sup>a</sup> geração ou típicos e antipsicóticos de 2.<sup>a</sup> geração ou atípicos. Esta distinção é feita com base nas diferenças no mecanismo de ação e no perfil de efeitos adversos, nomeadamente. Devido a isto, a escolha da classe de antipsicótico mais adequado ao doente é feita tendo em conta principalmente o perfil

de reações adversas. No entanto, essa separação entre classes não é uniforme em todos os fármacos a elas pertencentes (91).

#### ***4.2.2.1.1 Antipsicóticos típicos ou de 1.<sup>a</sup> geração***

Os antipsicóticos de 1.<sup>a</sup> geração (APG) atuam, principalmente, por antagonismo dos recetores dopaminérgicos D<sub>2</sub> no cérebro (26).

São responsáveis por provocar um largo espectro de efeitos adversos por não apresentarem seletividade para nenhuma das 4 vias dopaminérgicas (26). Assim os efeitos vão depender da via bloqueada:

- Bloqueio na via mesolímbica melhora os sintomas positivos (91);
- Bloqueio na via mesocortical acentua e piora os sintomas negativos e cognitivos (91);
- Bloqueio na via nigroestriatal provoca os sintomas extrapiramidais, muito associados a esta classe de fármacos (91);
- Bloqueio na via tuberoinfundibular leva a um aumento de prolactina (91).

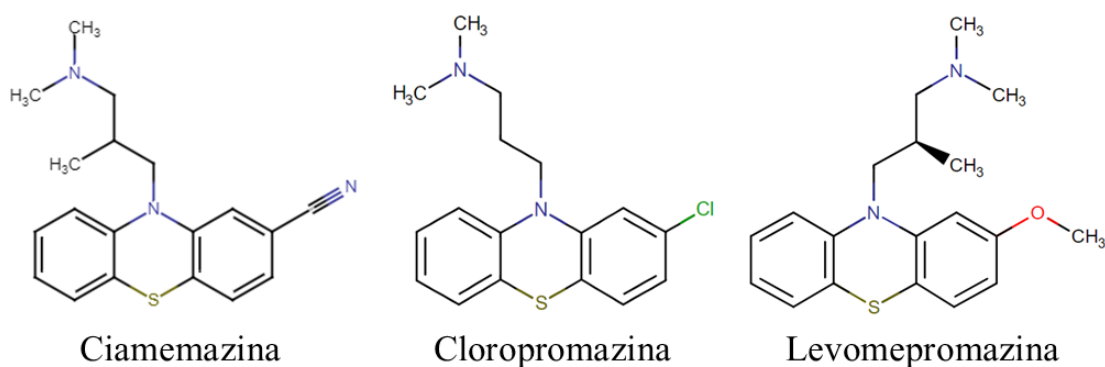
Os efeitos secundários principais desta subclasse são os efeitos extrapiramidais e a elevação de prolactina, sendo os efeitos extrapiramidais os mais severos (91).

Dos fármacos presentes na tabela 1, os antipsicóticos de 1.<sup>a</sup> geração ou típicos são os seguintes:

- Ciamemazina (fenotiazina com cadeia lateral alifática) (92);
- Clorpromazina (fenotiazina com cadeia lateral alifática) (92);
- Flupentixol (derivado de tioxanteno) (92);
- Haloperidol (derivado de butirofenona) (92);
- Levomepromazina (fenotiazina com cadeia lateral alifática) (92);
- Pimozida (derivado de difenilbutilpiperidina) (92);
- Zuclopentixol (derivado de tioxanteno)

De um modo geral, caracterizam-se por tratarem apenas os sintomas positivos associados à doença, sendo pouco eficazes no tratamento dos sintomas negativos.

As fenotiazinas (figura 3) são o maior grupo e pode ser dividido em 3 subgrupos de acordo com a cadeia adjacente ao átomo de nitrogénio do anel central: alifática, piperidínica e piperazínica. A sua potência antipsicótica aumenta dos compostos alifáticos para os piperazínicos, enquanto o seu efeito sedativo diminui. Os efeitos extrapiramidais e antieméticos também são mais marcados nos derivados piperazínicos (26,93).

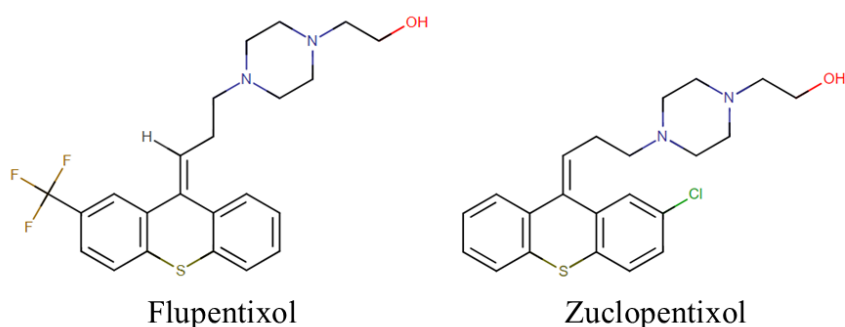


**Figura 3 Estrutura química da ciamemazina, da cloropromazina e da levomepromazina**

As fenotiazinas permitem diminuir alguma agressividade presente nos doentes, como é o caso da ciamemazina e da cloropromazina (94). Do mesmo modo que podem diminuir a agressividade, as fenotiazinas podem levar a uma diminuição da atividade psicomotora, sendo a levomepromazina usada com esse intuito (95).

De um modo geral, os efeitos adversos das fenotiazinas mais frequentes são: sedação associada a sonolência e cansaço, efeitos extrapiramidais (como acatúsia e discinesia) e hipotensão ortostática (93).

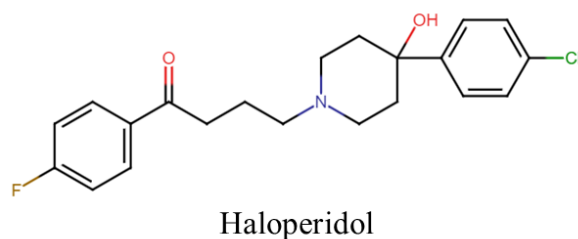
Comparando as fenotiazinas e os derivados de tioxanteno (figura 4), não há uma diferença significativa nos seus mecanismos de ação, pelo que os seus compostos são praticamente sobreponíveis (93).



**Figura 4 Estruturas químicas do flupentixol e do zuclopentixol, derivados de tioxanteno**

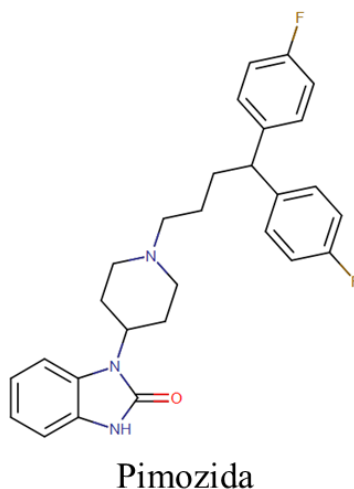
O flupentixol apresenta uma particularidade diferente dos restantes, visto que apresenta uma capacidade de aliviar os sintomas negativos, de modo comparável à risperidona. Para além disso, a opção comercializada em Portugal permite uma posologia de 2 em 2 a 4 em 4 semanas, o que pode auxiliar a que haja uma melhor adesão à terapêutica (93,96,97).

Os derivados de butirofenonas são também muito semelhantes aos anteriores, e podem ser facilmente administrados por via parentérica, o que lhes confere a vantagem de poderem ser utilizados em situações de agitação ou agressividade aguda, uma vez que estas situações necessitam de uma intervenção rápida. O haloperidol (figura 5) é um derivado de butirofenona usado em Portugal, é muito usado para o controlo de sintomas positivos e apresenta elevada afinidade para os recetores D<sub>2</sub>, e conseqüentemente produz efeitos extrapiramidais (93).



**Figura 5 Estrutura química do haloperidol, derivado de butirofenona**

Os derivados de difenilbutilpiperidina (figura 6) são antipsicóticos com longa duração de ação e por isso são bastante úteis na fase de manutenção do tratamento, prevenindo recaídas (93).



**Figura 6 Estrutura química do pimozida, derivado de difenilbutilpiperidina**

#### **4.2.2.1.2 Antipsicóticos atípicos ou de 2ª geração**

Os antipsicóticos de 2ª geração ou atípicos (ASG), quando comparados com os APG, apresentam uma maior afinidade para bloquear os recetores 5-HT<sub>2A</sub>. Para além dessa característica, também apresentam uma capacidade de bloqueio dos recetores D<sub>2</sub> menor, que se traduz numa menor incidência dos efeitos extrapiramidais. No entanto, apresentam um maior

risco de desenvolver síndrome metabólica (hipertensão, dislipidemia, obesidade e resistência à insulina) (91,98).

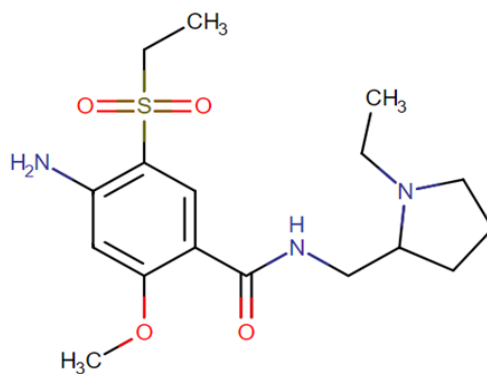
Alguns destes fármacos, para além de serem eficazes no tratamento de sintomas positivos, são também eficazes a tratar sintomas negativos (91).

Dos fármacos presentes na tabela 1, os antipsicóticos de 2ª geração ou atípicos são os seguintes:

- Amisulprida (benzamida) (99);
- Aripirazol (outros antipsicóticos) (99);
- Cariprazina (outros antipsicóticos) (99);
- Clozapina (diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas) (99);
- Melperona (derivado de butirofenona) (99);
- Olanzapina (diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas) (99);
- Paliperidona (outros antipsicóticos) (99);
- Quetiapina (diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas) (99);
- Risperidona (outros antipsicóticos) (99);
- Sulpirida (benzamida) (99);
- Ziprasidona (derivado de indol) (99);
- Zotepina (outros antipsicóticos) (99);

As benzamidas, como a amisulprida e sulpirida, têm capacidade de tratar os sintomas negativos (100).

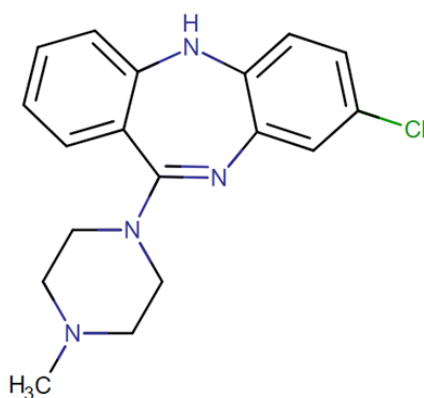
A amisulprida (figura 7) é um antagonista específico dos recetores dopaminérgicos D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>. Apresenta alta seletividade para os recetores dopaminérgicos no sistema límbico, o que leva a que o risco de efeitos extrapiramidais seja menor face ao risco dos outros ASG. Quando administrada em doses baixas, bloqueia os recetores pré-sinápticos, levando ao aumento da dopamina na fenda sináptica, havendo uma maior estimulação da transmissão dopaminérgica e com isso leva ao tratamento dos sintomas negativos. Ao ser administrada em doses mais elevadas, bloqueia os recetores pós-sinápticos, levando a uma inibição da transmissão dopaminérgica e, conseqüentemente, trata os sintomas positivos (101,102). É devido a esta característica que a posologia recomendada no RCM do fármaco difere consoante o tratamento. Se este for direcionado para os sintomas negativos, a dose recomendada varia entre 50 e 300 mg, enquanto se for direcionado para os sintomas positivos, a dose recomendada varia entre 400 e 800 mg (103).



Amisulprida

**Figura 7 Estrutura química da amisulprida**

A clozapina (figura 8) é um composto dibenzodiazepínico tricíclico, com uma baixa afinidade para os recetores dopaminérgicos, o que resulta numa menor frequência de efeitos extrapiramidais. Este fármaco apresenta um agonismo parcial para os recetores 5-HT<sub>1A</sub>, que parece ter um efeito importante no tratamento dos sintomas positivos e negativos (104,105). Devido ao risco de agranulocitose, que é potencialmente fatal, a clozapina apenas deve ser usada em doentes que não tenham obtido resultados adequados a tratamentos anteriores. Doentes que tomam este medicamento devem realizar contagens leucocitárias e contagens absolutas de neutrófilos, inicialmente de semana a semana, durante os primeiros 6 meses, e depois, passar a recolhas, pelo menos de 4 em 4 semanas, durante o tratamento. No caso de cessar o mesmo, deve ainda realizar os testes laboratoriais referidos após 4 semanas da interrupção (106).



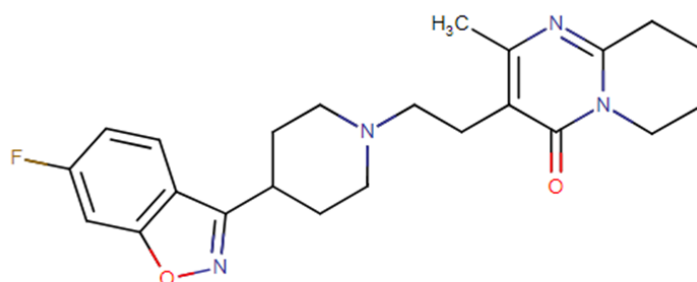
Clozapina

**Figura 8 Estrutura química da clozapina**

A olanzapina é um derivado tienobenzodiazepínico com características estruturais e propriedades farmacológicas semelhantes à clozapina, mas não está associada ao risco de agranulocitose. Apresenta uma maior afinidade para os recetores D<sub>2</sub> do que para os restantes recetores dopaminérgicos, o que resulta numa acentuada redução de efeitos adversos, sendo que os mais frequentes são sedação e aumento ponderal. É eficaz no tratamento de sintomas positivos e negativos (93,107,108).

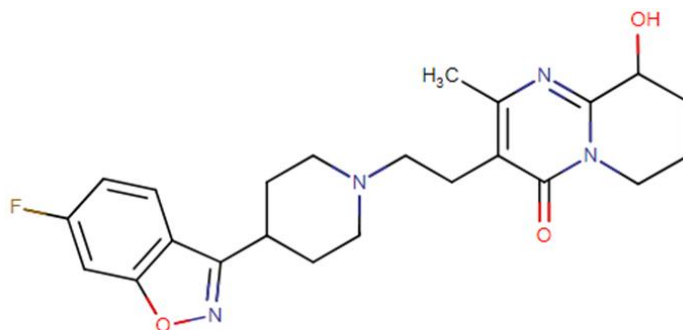
A quetiapina é um derivado dibenzotiazepínico com alta afinidade para antagonizar os recetores 5-HT e é eficaz no tratamento de sintomas positivos e negativos (109,110).

A risperidona (figura 9), composto derivado de benzisoxazol, apresenta afinidade para os recetores D<sub>2</sub> e para os recetores 5-HT<sub>2A</sub>, sendo maior para os últimos. Esta diferença de afinidades está relacionada com menor risco de efeitos extrapiramidais e com a eficácia em tratar os sintomas negativos (111). A Paliperidona (figura 10) é o metabolito ativo da risperidona, é indicada para o tratamento de manutenção da doença e apresenta formulações que permitem que a sua administração seja mensal ou trimestral, o que pode ser útil em doentes com problemas de adesão à terapêutica (112–114).



Risperidona

**Figura 9 Estrutura química da risperidona**



Paliperidona

**Figura 10 Estrutura química da paliperidona**

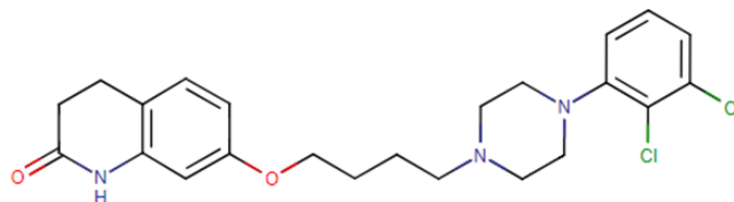
A ziprasidona é usada para o tratamento de sintomas positivos e negativos. Apresenta várias formulações comercializadas, como comprimidos, soluções orais e pós e solventes para solução injetável. Esta última forma farmacêutica é útil em episódios de agitação em doentes esquizofrênicos que necessitem de uma intervenção rápida. Pode ser eficaz a reduzir a taxa de recaídas e parece ter menor frequência de incidência de efeitos adversos metabólicos quando comparada com outros ASG (115,116).

A melperona apresenta uma taxa de incidência de efeitos extrapiramidais mais baixa dos que os APG, tal como é característico desta classe (117).

A zotepina atua no tratamento dos sintomas positivos e negativos, no entanto apresentam uma elevada frequência da presença de efeitos adversos extrapiramidais (118).

O aripiprazol e a cariprazina apresentam uma característica diferente dos restantes ASG, são agonistas parciais dos recetores D<sub>2</sub>. Por este motivo, há autores que defendem que estes se podem classificar como antipsicóticos de 3.<sup>a</sup> geração (26,119,120).

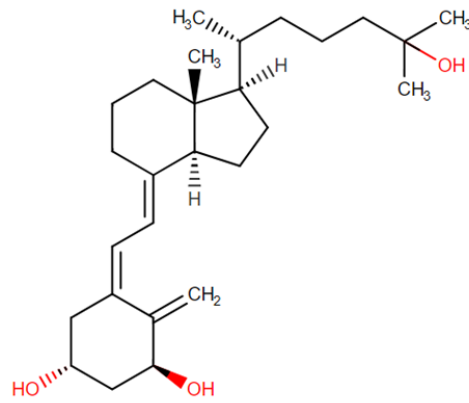
O aripiprazol (figura 11) atua como antagonista na via mesolímbica, onde há uma hiperativação dos recetores D<sub>2</sub> e na via mesocortical, onde há hipoestimulação dos recetores, atua como agonista desses recetores. Este fármaco mostra uma maior tolerabilidade quando comparado aos outros antipsicóticos (121,122).



Aripiprazol

**Figura 11 Estrutura química do Aripiprazol**

A cariprazina (figura 12) é agonista parcial dos recetores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e 5-HT<sub>1A</sub>. É eficaz no tratamento de sintomas positivos e negativos e pode ser usada em doentes com predominância de sintomas negativos. Ao contrário dos restantes ASG, os seus efeitos metabólicos são desprezíveis (123–125).



Cariprazina

**Figura 12 Estrutura química da cariprazina**

#### 4.2.2.2 Abordagens terapêuticas futuras

Os antipsicóticos, como referido anteriormente, são eficazes no tratamento de sintomas positivos, no entanto, a sua eficácia é menor quando se trata de sintomas negativos, embora já existam antipsicóticos, principalmente os ASG, que mostram eficácia nesse campo, e, é menor ainda quando se fala de alterações cognitivas.

Deste modo, é necessário encontrar opções terapêuticas que mostrem eficácia no tratamento de sintomas negativos e alterações cognitivas e que melhorem o funcionamento do indivíduo assim como prevenir a deterioração associada à doença, idealmente (126).

Os antipsicóticos, no geral, apresentam o seu mecanismo de ação centrado em antagonizar os recetores D<sub>2</sub>, talvez com a exceção da clozapina que apresenta vários efeitos, como nos recetores de glutamato, de serotonina, e aparenta ser agonista dos recetores associados a amins vestigiais (TAAR1) (127,128).

Como potenciais novos mecanismos de ação de novos fármacos tem-se:

- Modulação glutamatérgica;
- Agonismo dos TAAR1;
- Antagonismo/agonismo reverso dos recetores serotoninérgico;
- Agonismo dos recetores muscarínicos.

#### Modulação glutamatérgica

Como referido anteriormente, existe uma hipofunção dos NMDAr na fisiopatologia da doença, então uma estimulação da função destes recetores pode levar a uma redução de sintomas. Sabe-se também que a ligação da glicina ou da D-serina ao GMS é necessária para que ocorra a

ativação dos NMDAr (29,30). Assim, têm sido pensadas estratégias para aumentar a atividade destes recetores por duas vias: administrando glicina ou agonistas semelhantes a ela; ou atuando no metabolismo da glicina ou da D-serina, prevenindo a sua recaptação (129).

Um estudo clínico de fase 2, onde se instituiu uma terapêutica com bitopertina, que inibe a recaptação da glicina, mostrou benefícios no tratamento de sintomas negativos. No entanto, um estudo clínico de fase 3, também com bitopertina, não mostrou quaisquer benefícios (130–132).

Um outro estudo de fase 2, com iclepertina, inibidor da recaptação da glicina, como terapia adjuvante, demonstrou melhorias cognitivas bastante significantes ao longo de 12 semanas de tratamento em doentes com esquizofrenia (133).

Sabe-se também que a DAAO é responsável pela metabolização da D-serina e pode também ser um potencial alvo terapêutico. Assim foram desenvolvidos estudos cujo alvo foi a inibição da DAAO. O benzoato de sódio foi estudado, inicialmente, como um potencial inibidor da DAAO, no entanto não mostrou impacto nos seus níveis in vivo (134). Um estudo de fase 2, com luvadaxistato, inibidor da DAAO, como terapia adjuvante, apesar de não ter mostrado eficácia no tratamento de sintomas negativos, demonstrou melhorias nas alterações cognitivas (135).

### Agonismo dos TAAR1

A ativação dos TAAR1 parece modular a capacidade de síntese pré-sináptica de dopamina, o que pode levar a efeitos semelhantes aos dos antipsicóticos. Num estudo clínico de fase 2, foi avaliado o efeito do SEP-363856, um agonista dos TAAR1, comparando com o efeito de um placebo. Observou-se que o SEP-363856 tinha um efeito superior ao placebo na redução de sintomas positivos e negativos sem a presença dos efeitos adversos característicos dos antipsicóticos (136,137).

Os agonistas parciais dos TAAR1 aparentam normalizar ou aumentar a sinalização dopaminérgica, enquanto os agonistas totais parecem atenuá-la. Com isto, ainda não são claras as vantagens e desvantagens dos agonistas parciais comparando com os agonistas totais (138).

### Antagonismo/agonismo inverso dos recetores serotoninérgico

A pimavanserina é um agonista inverso dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, aprovado para o tratamento da psicose em doentes com parkinson. Um estudo de fase 2, no qual a pimavanserina foi usada como terapêutica adjuvante em doentes estáveis e com predominância de sintomas negativos, mostrou uma melhoria dos mesmos, num período de 6 meses (139).

### Agonismo dos recetores muscarínicos

Os recetores muscarínicos  $M_4$ , quando estimulados, diminuem a libertação de acetilcolina o que leva a um aumento da neurotransmissão glutamatérgica e a uma diminuição da neurotransmissão dopaminérgica (140–142).

A xanomelina é um agonista dos recetores muscarínicos  $M_1$  e  $M_4$ , sem efeitos diretos no bloqueio dos recetores dopaminérgicos, cujos potenciais efeitos antipsicóticos foram descobertos durante um ensaio clínico direcionado para a doença alzheimer, mas que apresenta efeitos adversos limitadores, como náuseas, vômitos e síncope (143,144).

Recentemente, a xanomelina foi combinada com o cloreto de tróspio com o objetivo de reduzir a incidência de efeitos adversos anteriormente referidos (145). Esta combinação foi usada em vários estudos clínicos e, no geral, mostrou-se uma melhoria dos sintomas cognitivos em doentes esquizofrénicos e poucos efeitos adversos foram observados com esta terapêutica (146).

## 5 Conclusão

A esquizofrenia é uma doença do foro psicológico complexa e heterogénea, sendo uma das perturbações mentais graves mais comum, que afeta a qualidade de vida dos doentes.

A sua sintomatologia é bastante heterogénea, com sintomas positivos, sintomas negativos e alterações cognitivas e o seu prognóstico é variável.

É considerada como uma disfunção dos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e glutamatérgico.

No sistema dopaminérgico, há uma diminuição da neurotransmissão no córtex pré-frontal resultado de uma diminuição de projeções dopaminérgicas na via mesocortical, sendo associada aos sintomas negativos, e há um aumento da neurotransmissão no corpo estriado derivado de uma hiperatividade na via mesolímbica, estando correlacionada com os sintomas positivos.

No sistema glutamatérgico, existe uma hipofunção dos NMDAr que leva à diminuição dos níveis dopaminérgicos na via mesocortical e à redução da estimulação de libertação de GABA que, conseqüentemente, leva a uma desinibição da via dopaminérgica mesolímbica.

No sistema serotoninérgico, há uma hiperativação dos recetores 5-HT nos neurónios glutamatérgicos que provoca um aumento de glutamato, ativando a via mesolímbica resultando num excesso de dopamina.

O tratamento da patologia baseia-se numa abordagem multidisciplinar, e pode necessitar de alterações consoante a fase em que o doente se encontra. Deve ser feito em várias vertentes para englobar os diversos aspetos da esquizofrenia e tem como objetivo principal melhorar o funcionamento do indivíduo.

A componente não farmacológica do tratamento assenta num programa coordenado de cuidados especiais, no qual se integram várias intervenções, desde terapia cognitivo-comportamental e psicoeducação, a serviços de emprego apoiados e intervenções familiares. Estas intervenções visam melhorar a qualidade de vida e funcionamento global, diminuir a mortalidade e a taxa de recaídas, assim como ajudar os doentes a desenvolver estratégias que lhes permitam lidar melhor com a doença e os sintomas a ela associados, como também às pessoas que convivem regularmente com os mesmos. Adicionalmente, também educam o doente para que conheçam melhor a sua patologia e as opções terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas que têm ao seu dispor.

A componente farmacológica assenta principalmente no uso de fármacos antipsicóticos, cujo mecanismo de ação geral é por antagonismo dos recetores dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Estes podem ser divididos em antipsicóticos de 1.<sup>a</sup> geração e antipsicóticos de 2.<sup>a</sup> geração.

Os antipsicóticos de 1.<sup>a</sup> geração não apresentam seletividade para nenhuma das vias dopaminérgicas e, por isso, são responsáveis por provocar um largo espectro de efeitos adversos, sendo os mais severos os efeitos extrapiramidais. De um modo global, apenas são eficazes no tratamento dos sintomas positivos, o que leva a uma lacuna no tratamento de sintomas negativos e alterações cognitivas.

Os antipsicóticos de 2.<sup>a</sup> geração apresentam uma maior afinidade para antagonizar os recetores 5-HT<sub>2A</sub> e uma menor para os recetores dopaminérgicos, quando comparados aos antipsicóticos de 1.<sup>a</sup> geração, o que se reflete numa menor incidência de efeitos extrapiramidais. Contudo, apresentam um maior risco de potenciarem o síndrome metabólico. Alguns apresentam eficácia no tratamento de sintomas positivos e negativos.

Apesar das opções terapêuticas mais atuais, como é o caso dos antipsicóticos de 2.<sup>a</sup> geração, apresentarem uma capacidade mais abrangente do tratamento da sintomatologia da doença, existe ainda uma grande lacuna no que concerne ao tratamento das alterações cognitivas, as quais são responsáveis, em grande parte, pela morbilidade associada à doença.

Embora já existam opções a ser estudadas, como o caso do luvadaxistato ou o caso da combinação da xanomelina com o cloreto de tróspio, que mostraram melhorar os sintomas cognitivos, são necessários mais estudos quer para avaliar melhor estas opções referidas quer para desenvolver novas opções terapêuticas que possibilitem abater as lacunas existentes.

Para além dessa lacuna no tratamento das alterações cognitivas, há também a necessidade de desenvolver fármacos cujos efeitos adversos sejam mais atenuados e/ou menos debilitantes, do que aqueles que existem no mercado atual.

## 6 Referências Bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, Va: American Psychiatric Association; 2013.
2. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. "GBD Results." Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, 2019. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
4. Queirós TP, Coelho FS, Linhares LA, Correia DT. Esquizofrenia: O Que o Médico Não Psiquiatra Precisa de Saber. Acta Médica Portuguesa. 2019 Feb 1;32(1):70.
5. Fadem B. Behavioral science, 5<sup>th</sup> ed..Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
6. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019.
7. Lee-Ellen Copstead, Banasik JL. Pathophysiology. St. Louis, Mo.: Elsevier; 2013.
8. Wójciak P, Remlinger-Molenda A, Rybakowski J. Stages of the clinical course of schizophrenia (staging concept). Psychiatria Polska. 2016;50(4):717–30.
9. Gaebel W. Psychosis and Schizophrenia in adults. 2014. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/cg178](http://www.nice.org.uk/guidance/cg178)
10. Agius M, Goh C, Ulhaq S, McGorry P. The staging model in schizophrenia, and its clinical implications. Psychiatria Danubina. 2010 Jun 1;22(2):211–20.
11. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne De Psychiatrie. 2010 Aug 1;55(8):486–97.
12. Agius M, Shah S, Ramkisson R, Persaud A, Murphy S, Zaman R. Three year outcomes in an early intervention service for psychosis in a multicultural and multiethnic population. Psychiatria Danubina. 2008 Dec 1;20(4):494–9.

13. Keefe RSE, Fenton WS. How Should DSM-V Criteria for Schizophrenia Include Cognitive Impairment? *Schizophrenia Bulletin*. 2007 Mar 15;33(4):912–20.
14. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological Psychiatry*. 2001 Dec;50(11):884–97.
15. Addington J, Heinssen R. Prediction and Prevention of Psychosis in Youth at Clinical High Risk. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2012 Apr 27;8(1):269–89.
16. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. 2016 Jul;388(10039):86–97.
17. Telles-Correia D. Capítulo II - Semiologia psicopatológica. In: Telles-Correia, editor. *Manual de psicopatologia*. 2a ed. Lisboa: LIDEL; 2014. p. 19-96.
18. Braz Saraiva C, Cerejeira J. *Psiquiatria fundamental*. Lisboa: Lidel; 2014.
19. Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. *Manual de psiquiatria clínica*. Lisboa: LIDEL; 2014.
20. Femi Oyebode. *Sims' Symptoms in the Mind: Textbook of Descriptive Psychopathology*, 5th ed. Elsevier; 2015.
21. Casey PR, Kelly B, College R. *Fish's clinical psychopathology: signs and symptoms in psychiatry*, 3rd ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2019.
22. Vaz-Serra A, Palha A, Figueira ML, Bessa-Peixoto A, Brissos S, Casquinha P, et al. Cognition, cognition social e funcionalidade na esquizofrenia. *Acta Med Port*. 2010; 23:1043–58.
23. Yang A, Tsai SJ. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 Aug 3;18(8):1689.
24. Davidson JR. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62 Suppl 11:46–50.
25. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 1963 Mar 13;20(2):140–4.
26. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018 Aug 20;23(8):2087.

27. Harrop C, Trower P. Why does schizophrenia develop at late adolescence? *Clinical Psychology Review*. 2001 Mar;21(2):241–65.
28. Moghaddam B. Bringing Order to the Glutamate Chaos in Schizophrenia. *Neuron*. 2003 Dec;40(5):881–4.
29. Mothet JP., Parent AT, Wolosker H, Brady RO, Linden DJ, Ferris CD, et al. D-Serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000 Apr 25;97(9):4926–31.
30. Tsien J. Linking Hebb's coincidence-detection to memory formation. *Current Opinion in Neurobiology*. 2000 Apr 1;10(2):266–73.
31. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2001 Oct;50(7):521–30.
32. Krystal JH, D.N. D'Souza, Mathalon DH, Perry E, Belger A, Hoffman RE. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology*. 2003 Sep 2;169(3-4):215–33.
33. Itil T, Keskiner A, Kiremitci N, Holden JMC. Effect of Phencyclidine in Chronic Schizophrenics. *Canadian Psychiatric Association Journal*. 1967 Apr;12(2):209–12.
34. LUBY ED. Study of a New Schizophrenomimetic Drug—Sernyl. *Archives of Neurology And Psychiatry*. 1959 Mar 1;81(3):363.
35. Tsai G. Abnormal Excitatory Neurotransmitter Metabolism in Schizophrenic Brains. *Archives of General Psychiatry*. 1995 Oct 1;52(10):829.
36. Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001 Apr 10;98(8):4746–51.
37. LARUELLE M, KEGELES LS, ABI-DARGHAM A. Glutamate, Dopamine, and Schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003 Nov;1003(1):138–58.

38. Goff DC, Coyle JT. The Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2001 Sep;158(9):1367–77.
39. COYLE JT, TSAI G, GOFF D. Converging Evidence of NMDA Receptor Hypofunction in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003 Nov;1003(1):318–27.
40. Pourhamzeh M, Moravej FG, Arabi M, Shahriari E, Mehrabi S, Ward R, et al. The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2021 Mar 2;42.
41. Keltner NL. NEURORECEPTOR FUNCTION AND PSYCHOPHARMACOLOGIC RESPONSE. *Issues in Mental Health Nursing*. 2000 Jan;21(1):31–50.
42. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1996 Apr;153(4):466–76.
43. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*. 2018 Jun;23(3):187–91.
44. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022 Apr 1;604(7906):502–8.
45. Savcı D, Karadeniz S, Erbaş O. Neuregulin 1 and Its Roles in Schizophrenia: A Systematic Review. *Journal of Experimental and Basic Medical Sciences*. 2021;2(3):406–13.
46. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, et al. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002 Oct 3;99(21):13675–80.
47. Farrell MS, Werge T, Sklar P, Owen MJ, Ophoff RA, O'Donovan MC, et al. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Molecular psychiatry*. 2015;20(5):555–62.
48. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for

- schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001 May 29;98(12):6917–22.
49. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*. 2019 Sep 14;21(10).
  50. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophrenia Bulletin*. 2012 Mar 29;38(4):661–71.
  51. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(1):12–24.
  52. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-Analysis of the Association of Urbanicity With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2012 Oct 17;38(6):1118–23.
  53. Pedersen CB, Mortensen PB. Are the Cause(s) Responsible for Urban-Rural Differences in Schizophrenia Risk Rooted in Families or in Individuals? *American Journal of Epidemiology*. 2006 May 4;163(11):971–8.
  54. Arseneault L. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002 Nov 23;325(7374):1212–3.
  55. Van Os J. Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study. *American Journal of Epidemiology*. 2002 Aug 15;156(4):319–27.
  56. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraitetta S, Trotta A, Bonomo M, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *The Lancet Psychiatry*. 2015 Mar;2(3):233–8.
  57. Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, et al. Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users. *Schizophrenia Bulletin*. 2013 Dec 17;40(6):1509–17.
  58. Malaspina D, Corcoran C, Fahim C, Berman A, Harkavy-Friedman J, Yale S, et al. Paternal age and sporadic schizophrenia: Evidence for de novo mutations. *American Journal of Medical Genetics*. 2002 Mar 18;114(3):299–303.

59. Torrey EF, Buka S, Cannon TD, Goldstein JM, Seidman LJ, Liu T, et al. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: How important is it? *Schizophrenia Research*. 2009 Oct;114(1-3):1–5.
60. Kotlicka-Antczak M, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J, Śmigiełski J, Pawełczyk T. Obstetrical complications and Apgar score in subjects at risk of psychosis. *Journal of Psychiatric Research*. 2014 Jan;48(1):79–85.
61. Buka SL. Maternal Infections and Subsequent Psychosis Among Offspring. *Archives of General Psychiatry*. 2001 Nov 1;58(11):1032–7.
62. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *American Journal of Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):261–80.
63. Elgueta D, Murgas P, Riquelme E, Yang G, Cancino GI. Consequences of Viral Infection and Cytokine Production During Pregnancy on Brain Development in Offspring. *Frontiers in Immunology*. 2022 Apr 7; 13:816619.
64. American Psychiatric Association. *The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. 3rd ed. Washington, Dc: American Psychiatric Association; 2021.
65. McDonagh MS, Dana T, Selph S, et al: Treatments for adults with schizophrenia: a systematic review [Com-parative Effectiveness Review No 198, AHRQ Publ No 17(18)-EHC031-EF]. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, October 2017.
66. Browne J, Penn DL, Bauer DJ, Meyer-Kalos P, Mueser KT, Robinson DG, et al. Perceived Autonomy Support in the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Psychiatric Services*. 2017 Sep;68(9):916–22.
67. Hardy K: *Cognitive behavioral therapy for psychosis (CBTp)*. Alexandria, VA, National Association of State Mental Health Program Directors, 2019. Available from: [www.nasmhpd.org/sites/default/files/DH-CBTp\\_Fact\\_Sheet.pdf](http://www.nasmhpd.org/sites/default/files/DH-CBTp_Fact_Sheet.pdf). Accessed May 12, 2023.
68. Landa Y. *Cognitive Behavioral Therapy for Psychosis (CBTp) An Introductory Manual for Clinicians*. 2017. Available from:

[https://www.mirecc.va.gov/visn2/docs/CBTp\\_Manual\\_VA\\_Yulia\\_Landa\\_2017.pdf](https://www.mirecc.va.gov/visn2/docs/CBTp_Manual_VA_Yulia_Landa_2017.pdf)

Accessed May 15, 2023

69. Lecomte T, Leclerc C, Til Wykes. Group CBT for psychosis: a guidebook for clinicians. New York: Oxford University Press; 2016.
70. Turkington D, Kingdon D, Weiden PJ. Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2006 Mar;163(3):365–73.
71. Wright JH, Turkington D, Kingdon DG, Monica Ramirez Basco. *Cognitive-Behavior Therapy for Severe Mental Illness An Illustrated Guide*. American Psychiatric Publishing; 2008.
72. Bauml J. Psychoeducation: A Basic Psychotherapeutic Intervention for Patients With Schizophrenia and Their Families. *Schizophrenia Bulletin*. 2006 Aug 18;32(Supplement 1):S1–9.
73. Becker DR, Drake RE. *A working life for people with severe mental illness*. Oxford; New York: Oxford University Press; 2003.
74. Frederick DE, VanderWeele TJ. Supported employment: Meta-analysis and review of randomized controlled trials of individual placement and support. Pompili M, editor. *PLOS ONE*. 2019 Feb 20;14(2): e0212208.
75. SWANSON CL, TRESTMAN RL. Rural Assertive Community Treatment and Telepsychiatry. *Journal of Psychiatric Practice*. 2018 Jul;24(4):269–73.
76. Washington Health Care Authority. Program of Assertive Community Treatment (PACT) | Washington State Health Care Authority. [www.hca.wa.gov](http://www.hca.wa.gov). Available from: <https://www.hca.wa.gov/billers-providers-partners/program-information-providers/program-assertive-community-treatment-pact> Accessed Jun 27, 2023
77. Washington Health Care Authority. Program of Assertive Community Treatment (PACT). Available from: <https://www.hca.wa.gov/assets/billers-and-providers/82-0441-pact-brochure.pdf> Accessed Jun 27, 2023
78. McFarlane WR. Family Interventions for Schizophrenia and the Psychoses: A Review. *Family Process*. 2016 Jul 14;55(3):460–82.
79. Mueser KT, Deavers F, Penn DL, Cassisi JE. Psychosocial Treatments for Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2013 Mar 28;9(1):465–97.

80. Harvey PD, McGurk SR, Mahrncke H, Wykes T. Controversies in Computerized Cognitive Training. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2018 Nov;3(11):907–15.
81. Revell ER, Neill JC, Harte M, Khan Z, Drake RJ. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2015 Oct;168(1-2):213–22.
82. Almerie MQ, Okba Al Marhi M, Jawoosh M, Alsabbagh M, Matar HE, Maayan N, et al. Social skills programmes for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Jun 9;
83. Kopelowicz A. Recent Advances in Social Skills Training for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2006 Aug 18;32(Supplement 1):S12–23.
84. Turner DT, McGlanaghy E, Cuijpers P, van der Gaag M, Karyotaki E, MacBeth A. A Meta-Analysis of Social Skills Training and Related Interventions for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2017 Nov 11;44(3):475–91.
85. Buckley LA, Maayan N, Soares-Weiser K, Adams CE. Supportive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Apr 14;
86. Diário da República. Despacho n.º4742/2014, 2 de abril. [diariodarepublica.pt](https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/4742-2014-25681511). 2023. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/4742-2014-25681511> Accessed May 25, 2023
87. WHOCC. WHOCC - ATC/DDD Index. Whocc.no. 2019. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) Accessed May 25, 2023
88. WHOCC. WHOCC - Structure and principles. Whocc.no. 2019. Available from: [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/) Accessed May 25, 2023
89. Infarmed. Infomed. extranet.infarmed.pt. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Accessed May 25, 2023
90. Ritter J, Flower RJ, Henderson G, Yoon Kong Loke, Rang HP. Rang and Dale's Pharmacology. 9th ed. Endinburgh: Elsevier; 2018.
91. Rojo García A. GUÍA DE UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS Aval de calidad y garantía. 2021.

92. Antipsychotic Agents (First Generation [Typical]) | DrugBank Online [Internet]. go.drugbank.com. Available from: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT002672> Accessed May 28, 2023
93. Guimarães S, Moura D, Silva P. TERAPEUTICA MEDICAMENTOSA E SUAS BASES FARMACOLOGI. Porto Editora; 2006.
94. Infarmed. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Tercian 100 mg comprimidos revestidos. extranet.infarmed.pt. 2015. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> Accessed Jun 1, 2023
95. Infarmed. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Nozinan 25, 25 mg comprimidos revestidos. extranet.infarmed.pt. 2017. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> Accessed Jun 1, 2023
96. Ruhrmann S, Kissling W, Lesch OM, Schmauss M, Seemann U, Philipp M. Efficacy of flupentixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007 Jun;31(5):1012–22.
97. Reimold M, Solbach C, Noda S, Schaefer JE ., Bartels M, Beneke M, et al. Occupancy of dopamine D1, D2 and serotonin2A receptors in schizophrenic patients treated with flupentixol in comparison with risperidone and haloperidol. *Psychopharmacology*. 2006 Nov 17;190(2):241–9.
98. Strange PG. Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects. *Pharmacological Reviews*. 2001 Mar 1;53(1):119–33.
99. Antipsychotic Agents (Second Generation [Atypical]) | DrugBank Online. go.drugbank.com. Available from: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT002673> Accessed May 28, 2023
100. Jafari S, Fernandez-Enright F, Huang XF. Structural contributions of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. *Journal of Neurochemistry*. 2011 Dec 15;120(3):371–84.

101. Rosenzweig P, Canal M, Patat A, Bergougnan L, Zieleniuk I, Bianchetti G. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Human Psychopharmacology*. 2002 Jan 1;17(1):1–13.
102. Möller HJ. Amisulpride: limbic specificity and the mechanism of antipsychotic atypicality. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003 Oct;27(7):1101–11.
103. Infarmed. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Amisulprida Mylan comprimidos. [extranet.infarmed.pt](https://extranet.infarmed.pt). 2023. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> Accessed Jun 6, 2023
104. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, Green AI. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif)*. 2018;82:137–62.
105. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M, et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018 Dec;192:20–41.
106. Infarmed. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Leronex comprimidos. [extranet.infarmed.pt](https://extranet.infarmed.pt). 2019. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> Accessed Jun 6, 2023
107. EMA. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO – Zyprexa. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zyprexa-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zyprexa-epar-product-information_pt.pdf) Accessed Jun 6, 2023
108. Schatzberg AF, Nemeroff CB, American. *The American Psychiatric Association Publishing textbook of psychopharmacology*. Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Publishing; 2017.
109. Mathews M, Muzina DJ. Atypical antipsychotics: new drugs, new challenges. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2007 Aug 1;74(8):597–606.
110. Dev V, Raniwalla J. Quetiapine: a review of its safety in the management of schizophrenia. *Drug Safety*. 2000;23(4):295–307.

111. Möller HJ. Risperidone: a review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2005 May;6(5):803–18.
112. Brenner GM, Stevens CW. *Pharmacology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2018.
113. EMA. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Trevicta suspensão injetável de libertação prolongada. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trevicta-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trevicta-epar-product-information_pt.pdf) Accessed Jun 6, 2023
114. EMA. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Xeplion suspensão injetável de libertação prolongada. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeplion-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeplion-epar-product-information_pt.pdf) Accessed Jun 6, 2023
115. Kutcher S, Brooks SJ, Gardner DM, Honer B, Kopala L, Labelle A, et al. Expert Canadian consensus suggestions on the rational, clinical use of ziprasidone in the treatment of schizophrenia and related psychotic disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2005;1(2):89–108.
116. Infarmed. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Zeldox cápsulas. [extranet.infarmed.pt](http://extranet.infarmed.pt). 2022. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> Accessed Jun 5, 2023
117. Infarmed. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Bunil. [extranet.infarmed.pt](http://extranet.infarmed.pt). 2022. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> Accessed Jun 5, 2023
118. Infarmed. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Zoleptil. [extranet.infarmed.pt](http://extranet.infarmed.pt). 2020. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> Accessed Jun 8, 2023
119. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, et al. Aripiprazole, a Novel Antipsychotic, Is a High-Affinity Partial Agonist at Human Dopamine D2 Receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002 Jul 1;302(1):381–9.
120. De Deurwaerdère P. Cariprazine: New dopamine biased agonist for neuropsychiatric disorders. *Drugs of Today*. 2016;52(2):97.

121. Bishara D, Taylor D. Upcoming Agents for the Treatment of Schizophrenia. *Drugs*. 2008;68(16):2269–92.
122. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013 Sep;382(9896):951–62.
123. Garnock-Jones KP. Cariprazine: A Review in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2017 May 30;31(6):513–25.
124. Citrome L. Cariprazine: Chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. Vol. 9, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2013. p. 193–206.
125. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2017 Mar 18;389(10074):1103–13.
126. Kantrowitz JT, Correll CU, Jain R, Cutler AJ. New Developments in the Treatment of Schizophrenia: An Expert Roundtable. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023 May 31;26(5):322–30.
127. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon RM, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2020 Aug 1;172:107704.
128. Meyer JM, Stahl SM, Muntner N. *The clozapine handbook*. Cambridge ; New York, Ny: Cambridge University Press; 2020.
129. Javitt DC, Kantrowitz JT. The glutamate/N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) model of schizophrenia at 35: On the path from syndrome to disease. *Schizophr Res*. 2022 Apr 1;242:56–61.
130. Javitt D, Zukin S. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1991 Oct;148(10):1301–8.
131. Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M, Borroni E, Youssef EA, Ostland M, et al. Effect of Bitopertin, a Glycine Reuptake Inhibitor, on Negative Symptoms of Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2014 Jun 1;71(6):637.

132. Bugarski-Kirola D, Blaettler T, Arango C, Fleischhacker WW, Garibaldi G, Wang A, et al. Bitopertin in Negative Symptoms of Schizophrenia—Results From the Phase III FlashLyte and DayLyte Studies. *Biological Psychiatry*. 2017 Jul;82(1):8–16.
133. Fleischhacker WW, Podhorna J, Gröschl M, Hake S, Zhao Y, Huang S, et al. Efficacy and safety of the novel glycine transporter inhibitor BI 425809 once daily in patients with schizophrenia: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet Psychiatry*. 2021 Mar;8(3):191–201.
134. Huang CC, Wei I-Hua, Yang HT, Lane HY. Determination of D-serine and D-alanine Tissue Levels in the Prefrontal Cortex and Hippocampus of Rats After a Single Dose of Sodium Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, with Potential Antipsychotic and Antidepressant Properties. 2023 Feb 14;48(7):2066–76.
135. O'Donnell P, Dong C, Murthy V, Asgharnejad M, Du X, Summerfelt A, et al. The D-amino acid oxidase inhibitor luvadaxistat improves mismatch negativity in patients with schizophrenia in a randomized trial. *Neuropsychopharmacology*. 2023 Jun 1;48(7):1052–9.
136. Espinoza S, Salahpour A, Masri B, Sotnikova TD, Messa M, Barak LS, et al. Functional Interaction between Trace Amine-Associated Receptor 1 and Dopamine D2 Receptor. *Molecular Pharmacology*. 2011 Jun 13;80(3):416–25.
137. Koblansky KS, Kent J, Hopkins SC, Krystal JH, Cheng H, Goldman R, et al. A Non-D2-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 16;382(16):1497–506.
138. Liu J, Wu R, Li JX. TAAR1 and Psychostimulant Addiction. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2020 Jan 23;40(2):229–38.
139. Bugarski-Kirola D, Arango C, Fava M, Nasrallah H, Liu I-Yuan, Abbs B, et al. Pimavanserin for negative symptoms of schizophrenia: results from the ADVANCE phase 2 randomised, placebo-controlled trial in North America and Europe. *The Lancet Psychiatry*. 2022 Jan 1;9(1):46–58.
140. Threlfell S, Clements MA, Khodai T, Pienaar IS, Exley R, Wess J, et al. Striatal muscarinic receptors promote activity dependence of dopamine transmission via distinct receptor subtypes on cholinergic interneurons in ventral versus dorsal striatum. *Journal of Neuroscience*. 2010 Mar 3;30(9):3398–408.

141. Correll CU, Abi-Dargham A, Howes O. Emerging Treatments in Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2022 Feb 15;83(1).
142. Montani C, Canella C, Schwarz AJ, Li J, Gilmour G, Galbusera A, et al. The M1/M4 preferring muscarinic agonist xanomeline modulates functional connectivity and NMDAR antagonist-induced changes in the mouse brain. *Neuropsychopharmacology*. 2021 May 1;46(6):1194–206.
143. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, Lienemann J, Dubé S, Mallinckrodt C, et al. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2008;165(8):1033–9.
144. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, et al. Effects of Xanomeline, a Selective Muscarinic Receptor Agonist, on Cognitive Function and Behavioral Symptoms in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 1997 Apr 1;54(4):465–73.
145. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 25;384(8):717–26.
146. Sauder C, Allen LA, Baker E, Miller AC, Paul SM, Brannan SK. Effectiveness of KarXT (xanomeline-trospium) for cognitive impairment in schizophrenia: post hoc analyses from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Translational Psychiatry*. 2022 Nov 21;12(1):1–8.
147. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1993 Apr;87(4):225–30.
148. Singh SP, Cooper JE, Fisher HL, Tarrant CJ, Lloyd T, Banjo J, et al. Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). *Schizophrenia Research*. 2005 Dec;80(1):117–30.
149. Cosci F, Fava GA. Staging of Mental Disorders: Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2012 Nov 6;82(1):20–34.

# Anexos

## A1. Modelos de estadiamento clínico da esquizofrenia

Tabela 2 – Modelos de estadiamento clínico da esquizofrenia (10,11,14,147–149)

Autores	Fases (e breve descrição)
<b>Fava e Kellner</b> <i>1993</i>	Fase 1 – prodrômica (principalmente disfunção afetiva e sintomas negativos associados a funcionamento cognitivo comprometido); Fase 2 – episódio psicótico agudo; Fase 3 – residual; Fase 4 – pré-crônica (entre o 6º e o 24º mês de duração da doença); Fase 5 – crônica (após o 24º mês de doença).
<b>Lieberman et al.</b> <i>2001</i>	Fase premórbida – má coordenação motora, déficits sociais, défices cognitivos moderados; Fase prodrômica – sintomas de humor não específicos (ansiedade, tristeza, labilidade, irritabilidade; distúrbios do sono; comprometimento cognitivo na atenção, concentração; sintomas psicóticos leves: ilusões, desconfiança, pensamento mágico) e mudanças comportamentais (uso de substâncias, retraimento social, preocupações); Fase deteriorativa – psicose, sintomas negativos e défices cognitivo e social; Fase crônica ou residual – sintomas negativos, défice cognitivo.
<b>Singh et al.</b> <i>2005</i>	Fase 1 – Fase prodrômica dividida em: uma fase inicial (P1) onde se observam alguns sintomas não específicos atenuados seguida de uma fase (P2) na qual os sintomas já são acentuados; Fase 2 – Emergência dos primeiros sintomas psicóticos (principalmente sintomas positivos como delírios e alucinações); Fase 3 – Acumular de sintomas diagnósticos; Fase 4 – Diagnóstico definitivo de esquizofrenia.

<b>McGorry et al.</b> <i>2010</i>	<p>Fase 0 – Risco aumentado de desenvolver perturbações psicóticas, sem a presença de sintomas;</p> <p>Fase 1a – Sintomas leves ou não específicos, com leves alterações cognitivas e funcionais;</p> <p>Fase 1b – Sintomas moderados, mas subliminares, com alterações neurocognitivas moderadas e défices funcionais;</p> <p>Fase 2 – Primeiro episódio psicótico, com sintomas moderados a graves e alterações neurocognitivas moderadas e défices funcionais;</p> <p>Fase 3a – Remissão incompleta do primeiro episódio psicótico;</p> <p>Fase 3b – Episódios psicóticos recorrentes, sintomas residuais, função neurocognitiva abaixo do melhor nível alcançado após a remissão do primeiro episódio psicótico;</p> <p>Fase 3c – Múltiplas recaídas, piora da doença com maior impacto na vida;</p> <p>Fase 4 – Doença grave persistente, com sintomas que não remitem, deterioração do funcionamento geral e da cognição.</p>
<b>Agius et al.</b> <i>2010</i>	<p>Fase 1 – Fase prodrómica;</p> <p>Fase 2 – Primeiro episódio psicótico;</p> <p>Fase 3 – Diagnóstico definitivo da doença.</p>
<b>Cosci e Fava</b> <i>2012</i>	<p>Fase 1 – Fase prodrómica com deterioração do funcionamento;</p> <p>Fase 2 – Manifestações agudas;</p> <p>Fase 3 – Fase residual;</p> <p>Fase 4 – Fase crónica, na forma persistente ou atenuada.</p>

## A2. Antipsicóticos e a sua classificação ATC

**Tabela 3 Antipsicóticos de acordo com a divisão por estrutura química de acordo com a classificação ATC (87,89)**

Grupos de acordo com a estrutura química	Fármacos
N05AA – Fenotiazinas com cadeia lateral alifática	Acepromazina Ciamemazina <sup>a,c</sup> Cloropromazina <sup>a,c</sup> Clorproetazina Levomepromazina <sup>a,c</sup> Promazina Triflupromazina
N05AB – Fenotiazinas com estrutura piperazina	Acetofenazina Butaperazina Dixirazina Flufenazina Perazina Perfenazina Proclorperazina Tiopropazato Tioproperazina Trifluoperazina
N05AC – Fenotiazinas com estrutura piperidina	Mesoridazina Periciazina Pipotiazina Tioridazina

N05AD – Derivados de butirofenona	<p>Haloperidol <sup>a,c</sup></p> <p>Droperidol <sup>a</sup></p> <p>Trifluoperidol</p> <p>Melperona <sup>a,c</sup></p> <p>Moperona</p> <p>Pipamperona</p> <p>Bromperidol</p> <p>Benperidol</p> <p>Fluanisona</p> <p>Lumateperona</p>
N05AE – Derivados de indol	<p>Lurasidona <sup>b,c</sup></p> <p>Molindona</p> <p>Oxipertina</p> <p>Sertindol</p> <p>Ziprasidona <sup>a,c</sup></p>
N05AF – Derivados de tioxanteno	<p>Clopentixol</p> <p>Flupentixol <sup>a,c</sup></p> <p>Tiotixeno</p> <p>Zuclopetixol <sup>a,c</sup></p>
N05AG – Derivados de difenilbutilpiperidina	<p>Fluspirileno</p> <p>Penfluridol</p> <p>Pimozida <sup>a,c</sup></p>
N05AH – Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas	<p>Asenapina <sup>b</sup></p> <p>Clotiapina</p> <p>Clozapina <sup>a,c</sup></p>

	Loxapina <sup>b,c</sup> Olanzapina <sup>a,c</sup> Quetiapina <sup>a,c</sup>
N05AL – Benzamidas	Amissulprida <sup>a,c</sup> Levosulpirida Remoxiprida Sulpirida <sup>a,c</sup> Sultoprida Tiaprida Veraliprida
N05AN – Lítio	Lítio
N05AX – Outros antipsicóticos	Aripiprazol <sup>a,c</sup> Brexpiprazol <sup>b,c</sup> Cariprazina <sup>a,c</sup> Iloperidona Mosapramina Paliperidona <sup>a,c</sup> Pimavanserina Protipendil Risperidona <sup>a,c</sup> Zotepina <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Fármacos com AIM autorizada em Portugal e com pelo menos uma apresentação comercializada

<sup>b</sup> Fármacos com AIM autorizada em Portugal, mas não existe nenhuma apresentação comercializada em Portugal

<sup>c</sup> Fármacos com indicação terapêutica para a esquizofrenia e/ou psicose, no RCM